(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991684 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.11

(22) Дата подачи заявки
2018.02.05

(51) Int. Cl. ***C07D 403/12*** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07C 275/16 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07C 243/28 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/504 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)

(54) АНАЛОГИ АТАЗАНАВИРА (ATV) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЙ

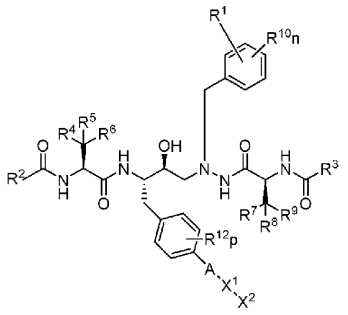
(31) **62/455,348**
(32) **2017.02.06**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/016893**
(87) **WO 2018/145021 2018.08.09**

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бейкон Элизабет М., Чин Элберт, Коттелл Джероми Дж., Катана Эшли Энн, Като Дэррил, Линк Джон О., Шапиро Натан, Трехо Мартин Тереза Алехандра, Ян Чжэн-Юй (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящем документе. В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), способы получения соединений формулы (I), соединение формулы (I) для применения в терапевтических способах лечения пролиферации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), лечения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) или задержки наступления симптомов СПИДа у млекопитающего с применением соединений формулы (I). Предпочтительными соединениями являются аналоги атазанавира (ATV), представляющего собой N-[(2S)-1-[2-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-[[(2S)-2-(метоксикарбониламино)-3,3-диметилбутаноил]амино]-4-фенилбутил]-2-[(фенил)метил]гидразинил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамат, замещенные несколькими гетероциклами, такими как, например, пиразол (R^1), оксетан (заместитель при X^2), пиридин или пиримидин (X^1), пиперазин или 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан (X^2).



(I)

201991684 A1

201991684 A1

АНАЛОГИ АТАЗАНАВИРА (ATV) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ССЫЛКИ

Настоящая заявка на патент испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/455348, поданной 6 февраля 2017 года. Содержание указанной заявки включено в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

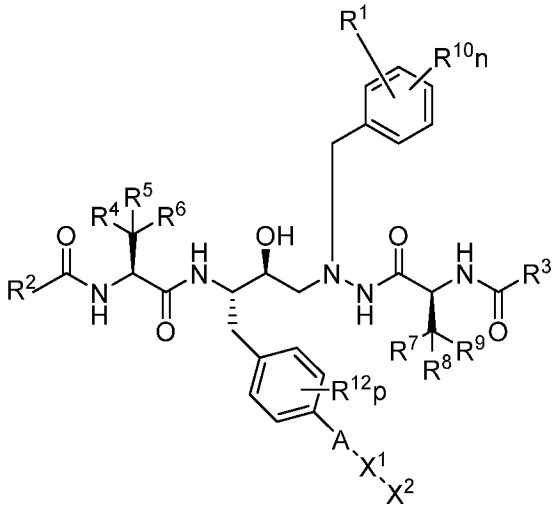
Настоящее изобретение относится к новым соединениям для применения для лечения инфекции, вызываемой вирусами семейства *Retroviridae*, включая инфекцию, вызываемую вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Настоящее изобретение также относится к промежуточным соединениям для их получения и к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и связанные с ней заболевания являются серьезной проблемой для здравоохранения во всем мире. Вирус иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) кодирует три фермента, которые необходимы для репликации вируса: обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. В настоящее время одобрены несколько ингибиторов протеазы (ИП) для применения при СПИДе или ВИЧ. Тем не менее, недостатком многих ингибиторов ИП является их быстрый метаболизм в печени, в результате чего может требоваться одновременное введение «бустера» или более частое введение доз. Кроме того, по-прежнему остается проблемой вирусная резистентность. Соответственно, существует необходимость в новых агентах, которые ингибируют репликацию ВИЧ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены соединения для лечения и способы лечения инфекции ВИЧ. Соответственно, в одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой 5-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный 5-10-членный гетероцикл или указанный 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^a;

каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, O-R^{2A}, C_{1-2} алкил-O-R^{2A}, N-$(R^{3A})_2$ или C_{1-2} алкил-N-$(R^{3A})_2$,

где каждый R^{2A} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S,

где каждый R^{3A} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $COO(R^e)$,

и где каждый C_{3-6} циклоалкил или 4-10-членный гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами R^f, где каждый R^f независимо представляет собой C_{1-2} алкил или галоген;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

R^7 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^5, R^6, R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-2} алкил, C_{1-2} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

и при этом два или более из R^4, R^5 и R^6 или два или более из R^7, R^8 и R^9 необязательно объединены с образованием одной или более C_{3-6}

циклоалкильных групп, которые необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, C_{1-2} алкила и C_{1-2} галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-4} алкокси, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

n составляет от 0 до 4;

каждый R^a независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил с 1-2 группами, выбранными из гидроксила и C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, который необязательно замещен группой R^{a1}, или O-R^{3B},

где R^{3B} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{a1}, или 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный группой R^{a1},

где каждый R^{a1} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} галогеналкил или 4-8-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

A представляет собой этинил или связь;

X^1 представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем каждый 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами R^b;

X^2 представляет собой водород или 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный 4-10-членный гетероциклил необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-5 группами R^b;

R^{11} представляет собой C=O(R^c), CH_2(R^d), S(O)$_{1-2}$(C_{1-4} алкил), S(O)$_{1-2}C_{3-6}$ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или 5-9-членный гетероарил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем каждый 4-10-членный гетероциклил или 5-9-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^b;

каждый R^b независимо представляет собой галоген, оксо, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил с 1-2 группами, выбранными из гидроксила и C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или COO(R^e);

R^c представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, N(R^e)$_2$, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов,

выбранных из N, O и S, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещены 1-5 группами R^b;

R^d представляет собой $COO(R^e)$, $N(R^e)_2$, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещены 1-5 группами R^b;

каждый R^{12} представляет собой C_{1-2} алкил, галоген, $-OC_{1-2}$ алкил или циано;

каждый p составляет от 0 до 4;

и каждый R^e независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента.

Также предложен способ лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту.

В некоторых вариантах реализации настоящее описание относится к изделию, содержащему единичную дозу соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложено соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для терапии.

Также предложено соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), включающем введение терапевтически эффективного количества указанного соединения нуждающемуся в этом субъекту.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На **фигуре 1** представлен предполагаемый печеночный клиренс для некоторых соединений и контрольных соединений, более подробно описанных в биологических примерах в настоящем описании.

На **фигуре 2** представлены график для фармакокинетических исследований на собаках при внутривенном (в/в) введении для некоторых соединений и контрольных соединений и таблица, в которой обобщены фармакокинетические (ФК) данные при в/в и пероральном введении для указанных соединений, более подробно описанных в примерах в настоящем описании.

На **фигуре 3** представлены график для фармакокинетических исследований на крысах при в/в введении для некоторых соединений и контрольных соединений и таблица, в которой обобщены фармакокинетические (ФК) данные при в/в и пероральном введении для указанных соединений, более подробно описанных в примерах в настоящем описании.

На **фигуре 4** представлена кратность изменения для некоторых мутаций устойчивости клинического изолята по сравнению с диким типом для некоторых соединений и контрольных соединений, более подробно описанных в примерах в настоящем описании.

На **фигуре 5** представлен вирусологический прорыв, обусловленный резистентностью, (resistance breakthrough) для некоторых соединений и контрольных соединений, более подробно описанных в примерах в настоящем описании.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ниже приведен список сокращений и аббревиатур, используемых в настоящей заявке:

Сокращение	Значение
°C	Градус Цельсия
АТФ	Аденозин-5'-трифосфат
AcOH	Уксусная кислота
d	Дублет
dd	Дублет дублетов
ДХЭ	1,2-Дихлорэтан
ДХМ	Дихлорметан

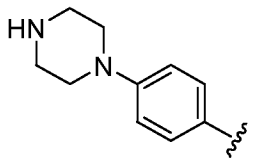
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
ДМЭ	1,2-Диметоксиэтан
ДМФА	Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
dppf	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
EGTA	Этиленгликольтетрауксусная кислота
ETOAC	Этилацетат
эквив./экв.	Эквиваленты
ИЭР	Ионизация электрораспылением
Ac	Ацетат
Et	Этил
г	Граммы
HATU	2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
hERG	Ген специфических калиевых каналов сердца человека (human Ether-à-go-go Related Gene)
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ч/час	Часы
Гц	Герц
IC_{50}	Концентрация полумаксимального ингибирования
J	Константа взаимодействия
Кг	Килограмм
M	Молярный
m	мультиплет
m/z	отношение массы к заряду
M+	Массовый пик
M+H	Массовый пик плюс водород
Me	Метил
MeOH	Метиловый спирт/метанол
мг	Миллиграмм
МГц	Мегагерц
мин/м	Минута
мл	Миллилитр

мМ	Миллимолярный
ммоль	Миллимоль
МС	Масс-спектроскопия
mw	Микроволновый
н.	Нормальный
моль	Моль
NMP	*N*-метилпирролидинон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
Ph	Фенил
ppm	Части на миллион
преп	Препаративный
Rf	Коэффициент удерживания
RP	Обращенная фаза
КТ/к. т.	Комнатная температура
с	Секунда
s	Синглет
t	Триплет
ТЭА	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТСХ	Тонкослойная хроматография
TMS	Триметилсилил
ДТ	Дикий тип
δ	Химический сдвиг
мкг	Микрограмм
мкл	Микролитр
мкМ	Микромолярный
мкм	Микрометр
мкмоль	Микромоль

Если не указано иное, все технические и научные термины в контексте настоящего описания имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в данной области техники. Следует отметить, что в контексте настоящего описания и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на формы множественного числа кроме случаев, когда из контекста явно следует иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» включает множество таких

соединений, и ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и т. д.

Тире в начале или конце химической группы приводится для удобства; химические группы могут быть изображены с одним или более тире или без них без утраты их обычных значений. Волнистая линия, проведенная поперек линии в структуре, обозначает место присоединения группы, например:



Пунктирная линия обозначает необязательную связь. Когда указано несколько групп-заместителей, место присоединения находится на концевом заместителе (например, для «алкиламинокарбонила» место присоединения находится на карбонильном заместителе).

Префикс «C_{x-y}» указывает на то, что следующая группа содержит от x (например, 1) до y (например, 6) атомов углерода, один или более из которых в некоторых группах (например, гетероалкиле, гетероариле, гетероарилалкиле и т. д.) могут быть заменены на один или более гетероатомов или гетероатомных групп. Например, «C_{1-6} алкил» указывает на то, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода. Аналогично термин «x-y-членные» кольца, где x и y составляют числовые диапазоны, такой как «3-12-членный гетероциклил», относится к кольцу, содержащему x-y атомов (например, 3-12), вплоть до 80% из которых могут составлять гетероатомы, такие как N, O, S, P, а остальные атомы представляют собой атомы углерода.

Кроме того, некоторые широко используемые альтернативные химические названия могут быть или могут не быть применены. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т. д., также может именоваться как «алкиленовая» группа, или «алкиленильная» группа, или алкилильная группа, «ариленовая» группа, или «ариленильная» группа, или арилильная группа, соответственно.

«Соединение, раскрытое в настоящем описании» или «соединение согласно настоящему описанию» относится к соединениям формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и/или (Ie). Также включены конкретные соединения согласно примерам 1-245.

«Алкил» относится к любой группе, полученной из линейного или разветвленного насыщенного углеводорода. Алкильные группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, такой как пропан-1-ил, пропан-2-ил (изопропил), бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил (*втор*-бутил), 2-метилпропан-1-ил (изобутил), 2-метилпропан-2-ил (*трет*-бутил), пентилы, гексилы, октилы, децилы и тому подобное. Если не указано иное, алкильная группа содержит от 1 до 10 атомов углерода, например от 1 до 6 атомов углерода, например от 1 до 4 атомов углерода.

«Алкенил» относится к любой группе, полученной из неразветвленного или разветвленного углеводорода с по меньшей мере одной двойной углерод-углеродной связью. Алкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, этенил (винил), пропенил (аллил), 1-бутенил, 1,3-бутадиенил и тому подобное. Если не указано иное, алкенильная группа содержит от 2 до 10 атомов углерода, например от 2 до 6 атомов углерода, например от 2 до 4 атомов углерода.

«Алкинил» относится к любой группе, полученной из неразветвленного или разветвленного углеводорода с по меньшей мере одной тройной углерод-углеродной связью, и включает группы, содержащие одну тройную связь и одну двойную связь. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил (-C≡C-), пропаргил (-CH_2C≡C-), (*E*)-пент-3-ен-1-инил и тому подобное. Если не указано иное, алкинильная группа содержит от 2 до 10 атомов углерода, например от 2 до 6 атомов углерода, например от 2 до 4 атомов углерода.

«Амино» относится к –NH_2. Аминогруппы также могут быть замещены, как описано в настоящем документе, например алкильными, карбонильными или другими аминогруппами. Термин «алкиламино» относится к аминогруппе, замещенной одним или двумя алкильными заместителями (например, диметиламино или пропиламино).

Термин «арил» в контексте настоящего описания относится к отдельному полностью углеродному ароматическому кольцу или системе из нескольких конденсированных полностью углеродных колец, где по меньшей мере одно из указанных колец является ароматическим. Например, в некоторых вариантах реализации арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 12 атомов углерода. Арил включает фенильный радикал. Арил также включает системы из нескольких конденсированных колец (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), содержащие примерно от 9 до 20 атомов углерода, в которых по меньшей

мере одно кольцо является ароматическим, и при этом другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими (то есть, карбоциклическими). Такие системы из нескольких конденсированных колец необязательно замещены одной или более (например, 1, 2 или 3) оксогруппами в любой карбоциклической части системы из нескольких конденсированных колец. Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом путем конденсации, с помощью спиро- и мостиковых связей, если позволяют требования валентности. Также следует понимать, что когда приводится ссылка на арил с некоторым диапазоном числа атомов (например, 6-10-членный арил), указанный диапазон числа атомов относится к общему количеству кольцевых атомов указанного арила. Например, 6-членный арил будет включать фенил, а 10-членный арил будет включать нафтил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Арильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из аценафтилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, циклопентадиенил-аниона, нафталина, флуорантена, флуорена, индана, перилена, феналена, фенантрена, пирена и тому подобного. Неограничивающие примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, инденил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, антраценил и тому подобное.

«Мостиковый» относится к конденсации колец, где несмежные атомы в кольце соединены двухвалентным заместителем, таким как алкиленильная или гетероалкиленильная группа или отдельный гетероатом. Примерами мостиковых кольцевых систем являются хинуклидинил и адамантанил.

Термин «циклоалкил» относится к отдельному насыщенному или частично ненасыщенному полностью углеродному кольцу, содержащему от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (то есть, C_{3-20} циклоалкилу), например от 3 до 12 кольцевых атомов, например от 3 до 10 кольцевых атомов. Термин «циклоалкил» также включает системы из нескольких конденсированных насыщенных и частично ненасыщенных полностью углеродных колец (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 карбоциклических кольца). Соответственно, циклоалкил включает мультициклические карбоциклы, такие как бициклические карбоциклы (например, бициклические карбоциклы, содержащие примерно от 6 до 12 кольцевых атомов углерода, такие как бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[2.1.1]гексан) и полициклические карбоциклы (например, трициклические и тетрациклические карбоциклы, содержащие вплоть до примерно 20 кольцевых атомов углерода). Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом путем конденсации, с помощью спиро- и

мостиковых связей, если позволяют требования валентности. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, спиро[3.3]гептан и 1-циклогекс-3-енил.

«Галоген» («halo») и «галоген» («halogen») относятся к фтор-, хлор-, бром- и иод-.

«Галогеналкил» относится к алкилу, в котором каждый из одного или более атомов водорода заменен на галоген. Примеры включают, но не ограничиваются ими, $–CH_2Cl$, $–CH_2F$, $–CH_2Br$, $–CFClBr$, $–CH_2CH_2Cl$, $–CH_2CH_2F$, $–CF_3$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2CCl_3$ и тому подобное, а также алкильные группы, такие как перфторалкил, в которых все атомы водорода заменены на атомы фтора.

«Алкокси» или «алкоксил» относится к фрагменту формулы –О-алкил, где алкильная часть такая, как определено выше. Например, C_{1-4} алкокси относится к фрагменту, содержащему 1-4-углеродную алкильную группу, присоединенную к атому кислорода. «Галогеналкокси» или «галогеналкоксил» относится к фрагменту формулы –О-галогеналкил, где галогеналкильная часть такая, как определено выше. Например, C_{1-4} алкокси относится к фрагменту, содержащему 1-4-углеродную галогеналкильную группу, присоединенную к атому кислорода.

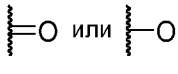
«Гетероалкил» относится к алкилу, в котором каждый из одного или более атомов углерода (и любые связанные с ним атомы водорода) независимо заменен на один и тот же или отличный от другого гетероатом или гетероатомную группу. Гетероатомы включают, но не ограничиваются ими, N, P, O, S и т. д. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими, -NR-, -O-, -S-, -PH-, $-P(O)_2-$, -S(O)-, $-S(O)_2-$ и тому подобное, где R представляет собой H, алкил, арил, циклоалкил, гетероалкил, гетероарил или циклогетероалкил. Гетероалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$, $-CH_2NRCH_3$, $-CH_2OH$ и тому подобное, где R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещенным. Гетероалкильная группа содержит от 1 до 10 атомов углерода и вплоть до 3-4 гетероатомов, например от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 2 гетероатомов.

«Гетероарил» относится к моно- или мультициклической арильной группе, в которой один или более из ароматических атомов углерода (и любые связанные с ними атомы водорода) независимо заменены на одинаковые или различные гетероатомы или

гетероатомные группы, определенные выше. Мультициклические кольцевые системы включены в «гетероарил» и могут быть присоединены по кольцу с гетероатомом или арильному кольцу. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из акридина, бензоимидазола, бензотиофена, бензофурана, бензоксазола, бензотиазола, карбазола, карболина, циннолина, фурана, имидазола, имидазопиридина, индазола, индола, индолина, индолизина, изобензофурана, изохромена, изоиндола, изоиндолина, изохинолина, изотиазола, изоксазола, нафтиридина, оксадиазола, оксазола, перимидина, фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пирана, пиразина, пиразола, пиридазина, пиридина, пиридона, пиримидина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиофена, триазола, ксантена и тому подобного. Гетероарильные группы могут содержать 5-12 элементов, 5-10 элементов или 5-6 элементов.

Термин «гетероциклил» или «гетероцикл» в контексте настоящего описания относится к отдельному насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу или неароматической системе из нескольких колец, который или которая содержит по меньшей мере один гетероатом в кольце (то есть, по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы). Если не указано иное, гетероциклильная группа содержит от 5 до примерно 20 кольцевых атомов, например от 3 до 12 кольцевых атомов, например от 3 до 10 кольцевых атомов, например от 5 до 10 кольцевых атомов или например от 5 до 6 кольцевых атомов. Таким образом, указанный термин включает отдельные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членные кольца), содержащие от примерно 1 до 6 кольцевых атомов углерода и от примерно от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, в кольце. Кольца системы из нескольких конденсированных колец (например, бициклического гетероциклила) могут быть соединены друг с другом путем конденсации, с помощью спиро- и мостиковых связей, если позволяют требования валентности. Гетероциклы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из азетидина, азиридина, имидазолидина, морфолина, оксирана (эпоксида), оксетана, пиперазина, пиперидина, пиразолидина, пиперидина, пирролидина, пирролидинона, тетрагидрофурана, тетрагидротиофена, дигидропиридина, тетрагидропиридина, тетрагидро-2H-тиопирана 1,1-диоксида, хинуклидина, N-бромпирролидина, N-хлорпиперидина и тому подобного. Гетероциклы включают

спироциклы, такие как, например, аза- или оксоспирогептаны. Гетероциклильные группы также включают частично ненасыщенные кольцевые системы, содержащие одну или более двойных связей, включая конденсированные кольцевые системы с одним ароматическим кольцом и одним неароматическим кольцом, но не полностью ароматические кольцевые системы. Примеры включают дигидрохинолины, например 3,4-дигидрохинолин, дигидроизохинолины, например 1,2-дигидроизохинолин, дигидроимидазол, тетрагидроимидазол и т. д., индолин, изоиндолин, изоиндолоны (например, изоиндолин-1-он), изатин, дигидрофталазин, хинолинон, спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он и тому подобное. Дополнительные примеры гетероциклов включают, например, 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептанил, 3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонанил и гексагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазинил.

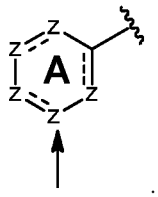
«Гидроксил» и «гидрокси» используются взаимозаменяемо и относятся к –OH. «Оксо» относится к  . В случае, когда существуют таутомерные формы соединения, гидроксильная группа и оксогруппа являются взаимозаменяемыми.

Подразумевается, что комбинации химических групп могут быть применены и будут очевидны специалистам в данной области техники. Например, группа «гидроксиалкил» будет относиться к гидроксильной группе, присоединенной к алкильной группе. Значительное число таких комбинаций можно легко представить. Дополнительные примеры комбинаций заместителей в контексте настоящего описания включают: C_{1-6} алкиламинокарбонил (например, $CH_3CH_2NHC(O)$-), C_{1-6} алкоксикарбонил (например, CH_3O-C(O)-), 5-7-членный гетероциклил-C_{1-6} алкил (например, пиперазинил-CH_2-), C_{1-6} алкилсульфонил-5-7-членный гетероциклил (например, $CH_3S(O)_2$-морфолинил-), 5-7-членный гетероциклил C_{1-6} алкокси 5-7-членный гетероциклилокси, (4-7-членный гетероциклил)-4-7-членный гетероциклил (например, оксетанилпирролидинил-), C_{3-6} циклоалкиламинокарбонил (например, циклопропил-NH-C(O)-), 5-7-членный гетероциклил-C_{2-6} алкинил (например, N-пиперазинил-$CH_2C{\equiv}CCH_2$-) и C_{6-10} ариламинокарбонил (например, фенил-NH-C(O)-).

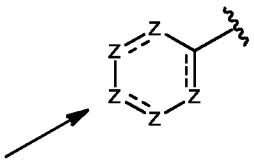
«Спиро» относится к кольцевому заместителю, который соединен с помощью двух связей при одном и том же атоме углерода. Примеры спирогрупп включают 1,1-диэтилциклопентан, диметилдиоксолан и 4-бензил-4-метилпиперидин, где циклопентан и пиперидин, соответственно, представляют собой спирозаместители. При объединении

заместителей (R-групп) (например, при объединении R^7 и R^8) они могут быть присоединены к одному и тому же месту с образованием спирокольца.

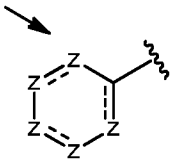
Фраза «*мета*-положение (3-положение) относительно места присоединения кольца A» относится к положению в указанном кольце, в котором присоединен заместитель (например, -CN), и указанное положение показано ниже стрелкой, при этом z представляет собой атом углерода или азота:



Аналогично замещение по *пара*-положению (4-положению) относится к присоединению заместителя по положению, указанному ниже, относительно места присоединения (например, кольца B):



Аналогично *орто*- или 2-положение относится к присоединению заместителя по положению, указанному ниже, относительно указанного места присоединения:



Соединения, описанные в настоящем документе, включают изомеры, стереоизомеры и тому подобное. В контексте настоящего описания термин «изомеры» относится к различным соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но отличаются по расположению и конфигурации атомов. Также в контексте настоящего описания термин «стереоизомер» относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для конкретного соединения согласно настоящему изобретению, и включает геометрические изомеры. Подразумевается, что заместитель может быть присоединен к атому углерода, представляющему собой хиральный центр. Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения.

Термин «конденсированный» относится к кольцу, которое связано со смежным кольцом.

«Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, которые являются не совпадающими при наложении зеркальными отражениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой «рацемическую» смесь.

Абсолютная стереохимия определяется согласно R-S-системе Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия при каждом хиральном атоме углерода может быть определена или как R, или как S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающие), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны D-линии натрия. Некоторые из соединений, описанных в настоящем документе, содержат один или более асимметричных центров и, таким образом, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые с точки зрения абсолютной стереохимии могут быть определены как (R)- или (S)-. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с применением традиционных методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также предполагается, что включены все таутомерные формы. В тех случаях, когда соединения, изображенные в настоящем описании, представлены как имеющие конкретную стереохимию, специалисту в данной области техники очевидно, что такие соединения могут содержать некоторые обнаруживаемые или необнаруживаемые количества соединений, имеющих такую же структуру, но отличную стереохимию.

«IC_{95}» или «EC_{95}» относится к концентрации ингибирования, необходимой для обеспечения 95% от максимального желаемого эффекта, который в настоящем описании во многих случаях представляет собой ингибирование вируса ВИЧ. Значения указанного термина получают с применением анализа *in vitro*, оценивающего зависимое от концентрации ингибирование вируса ВИЧ дикого типа.

«IC_{50}» или «EC_{50}» относится к концентрации ингибирования, необходимой для обеспечения 50% от максимального желаемого эффекта, который в настоящем описании во многих случаях представляет собой ингибирование вируса ВИЧ. Значения указанного термина получают с применением анализа *in vitro*, оценивающего зависимое от концентрации ингибирование вируса ВИЧ дикого типа.

«IQ» или «коэффициент ингибирования» относится к соотношению между минимальной концентрацией лекарственного средства (C_{tau}) и уровнем лекарственной устойчивости изолята ВИЧ, определенным по IC_{95} (то есть, C_{tau}/IC_{95}).

«Фармацевтически приемлемый» относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим веществам, которые подходят для применения в получении фармацевтической композиции, которая подходит для применения в ветеринарии или фармацевтического применения для людей.

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает без ограничения любой адъювант, носитель, вспомогательное вещество, глидант, подслащивающий агент, разбавитель, консервант, краситель/красящее вещество, усилитель аромата, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США как приемлемый для применения у людей или домашних животных.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения, которая являются фармацевтически приемлемой, и которая обладает (или может быть превращена в форму, которая обладает) желаемой фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли включают кислотно-аддитивные соли, полученные с применением неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или полученные с применением органических кислот, таких как уксусная кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, камфорсульфоновая кислота, лимонная кислота, этансульфоновая кислота, фумаровая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, *п*-толуолсульфоновая кислота, триметилуксусная

кислота и тому подобное, и соли, полученные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменен на любой ион металла, например ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и тому подобное. В указанное определение также включены аммониевые и замещенные или кватернизованные аммониевые соли. Типичные неограничивающие списки фармацевтически приемлемых солей можно найти в источниках S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977) и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Table 38-5, оба из которых включены в настоящее описание посредством ссылок.

В настоящем описании также предложены пролекарства соединений, раскрытых в настоящем описании. В области фармацевтики «пролекарство» определяется как биологически неактивное производное лекарственного средства, которое при введении в организм человека превращается в биологически активное исходное лекарственное средство по какому-либо химическому или ферментативному пути.

«Субъект» и «субъекты» относятся к людям, домашним животным (например, собакам и кошкам), домашнему скоту (например, крупному рогатому скоту, лошадям, овцам, козам и свиньям), лабораторным животным (например, мышам, крысам, хомякам, морским свинкам, свиньям, миниатюрным домашним животным (pocket pets), кроликам, собакам и обезьянам) и тому подобному.

В контексте настоящего описания «лечение» или «осуществление лечения» представляет собой подход к получению положительных или желаемых результатов. Для целей настоящего описания положительные или желаемые результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптома, и/или уменьшение степени симптома, и/или предотвращение усугубления симптома, связанного с заболеванием или состоянием. В одном из вариантов реализации «лечение» или «осуществление лечения» включает одно или более из следующего: a) ингибирование заболевания или состояния (например, ослабление одного или более симптомов, возникающих в результате указанного заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); b) замедление или остановка развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, задержка усугубления или прогрессирования заболевания или состояния); и/или c) облегчение заболевания или состояния, например вызывание регресса клинических

симптомов, улучшение болезненного состояния, задержка прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или продление выживаемости.

В контексте настоящего описания «задержка» развития заболевания или состояния означает отсрочку, затруднение, замедление, торможение, стабилизацию и/или откладывание развития указанного заболевания или состояния. Указанная задержка может иметь различную продолжительность в зависимости от истории болезни и/или субъекта, подвергаемого лечению. Как очевидно для специалиста в данной области техники, достаточная или значительная задержка фактически может охватывать предотвращение в том смысле, что у субъекта не развивается заболевание или состояние. Например, способ, который «задерживает» развитие СПИДа, представляет собой способ, который уменьшает вероятность развития заболевания в определенный период времени и/или снижает степень заболевания в определенный период времени по сравнению с неприменением указанного способа. Такие сравнения могут быть основаны на клинических исследованиях с применением статистически значимого числа субъектов. Например, развитие СПИДа может быть обнаружено с применением известных способов, таких как подтверждение положительного ВИЧ-статуса ($ВИЧ^+$-статуса) субъекта и оценка числа Т-клеток субъекта или других признаков развития СПИДа, таких как крайняя утомляемость, снижение массы тела, постоянная диарея, сильный жар, опухание лимфатических узлов на шее, в подмышечных впадинах или в паху или наличие оппортунистического состояния, о котором известно, что оно связано со СПИДом (например, состояния, которое обычно отсутствует у субъектов с нормально функционирующей иммунной системой, но встречается у пациентов со СПИДом). Развитие также может относиться к прогрессированию заболевания, которое первоначально может не поддаваться обнаружению, и включает возникновение, рецидив и наступление.

В контексте настоящего описания «предотвращение» или «осуществление предотвращения» относится к режиму, который защищает от наступления заболевания или нарушения таким образом, что клинические симптомы указанного заболевания не развиваются. Таким образом, «предотвращение» относится к введению терапии (например, введению терапевтического вещества) субъекту до того, как у указанного субъекта можно обнаружить признаки заболевания (например, введению терапевтического вещества субъекту в отсутствие обнаруживаемого инфекционного агента (например, вируса) у указанного субъекта). Указанный субъект может

представлять собой индивидуума, подверженного риску развития заболевания или нарушения, такого как индивидуум, который имеет один или более факторов риска, о которых известно, что они связаны с развитием или наступлением заболевания или нарушения. Таким образом, термин «предотвращение инфекции ВИЧ» относится к введению субъекту, который не имеет обнаруживаемой инфекции ВИЧ, терапевтического вещества против ВИЧ. Подразумевается, что субъект терапии для предотвращения ВИЧ может представлять собой индивидуума, подверженного риску заражения вирусом ВИЧ. Кроме того, подразумевается, что предотвращение может не приводить к полной защите от наступления заболевания или нарушения. В некоторых случаях предотвращение включает снижение риска развития заболевания или нарушения. Указанное снижение риска может не приводить к полному устранению риска развития заболевания или нарушения.

В контексте настоящего описания «подверженный риску» индивидуум представляет собой индивидуума, который подвержен риску развития состояния, подлежащего лечению. Индивидуум, «подверженный риску», может иметь или не иметь обнаруживаемого заболевания или состояния, и у него могло проявиться или не проявиться обнаруживаемое заболевание до лечения способами, описанными в настоящем документе. «Подверженный риску» означает, что индивидуум имеет один или более так называемых факторов риска, которые представляют собой поддающиеся измерению параметры, коррелирующие с развитием заболевания или состояния и известные в данной области техники. Вероятность развития заболевания или состояния у индивидуума, имеющего один или более из указанных факторов риска, выше, чем у индивидуума без указанного фактора (факторов) риска. Например, к индивидуумам, подверженным риску СПИДа, относятся индивидуумы с ВИЧ.

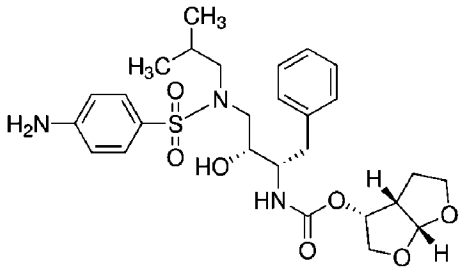
В контексте настоящего описания термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству, которое является эффективным для вызывания желаемого биологического или медицинского ответа, включая количество соединения, которого при введении субъекту для лечения заболевания достаточно для осуществления такого лечения для указанного заболевания, или к количеству, которое является эффективным для защиты от заражения или наступления заболевания. Эффективное количество будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, массы тела и т. д. субъекта, подлежащего лечению. Эффективное количество может включать диапазон количеств.

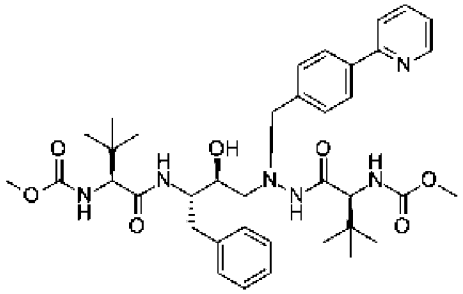
Как понятно из уровня техники, эффективное количество может составлять одну или несколько доз, то есть для достижения желаемого результата лечения может требоваться однократная доза или многократные дозы. Эффективное количество может рассматриваться в контексте введения одного или более терапевтических агентов, и отдельный агент может считаться введенным в эффективном количестве, если совместно с одним или несколькими другими агентами желаемый или положительный результат может быть достигнут или достигнут. Подходящие дозы любых совместно вводимых соединений необязательно могут быть снижены благодаря комбинированному действию (например, аддитивному или синергическому эффектам) указанных соединений.

Соединения согласно настоящему изобретению включают их сольваты, гидраты, таутомеры, стереоизомеры и солевые формы.

Также предложены соединения, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, могут быть заменены на атомы дейтерия или D, при этом n представляет собой число атомов водорода в молекуле. Как известно из уровня техники, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут проявлять повышенную устойчивость к метаболизму и, следовательно, могут подходить для применения для увеличения периода полувыведения указанных соединений при введении млекопитающему. См., например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism», Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например путем применения исходных веществ, в которых один или более атомов водорода были заменены на дейтерий.

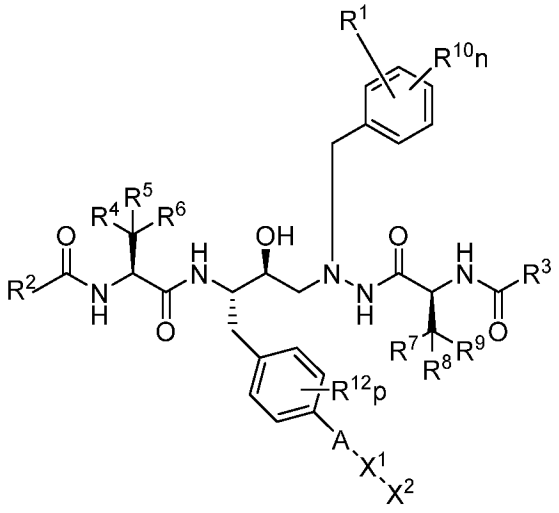
Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые соединения, также включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и иода, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I и ^{125}I, соответственно. Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O и ^{13}N, может подходить для применения в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом (substrate receptor occupancy). Изотопно-меченные соединения формулы (Ia) или (Ib) в общем случае могут быть получены с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными способам, описанным в примерах, изложенных ниже, с применением соответствующего изотопно-меченного реагента вместо немеченого реагента, примененного первоначально.

Как указано в настоящем описании, дарунавир представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ, имеющий структуру:  и имеющий название согласно IUPAC [(3aS,4R,6aR)-2,3,3a,4,5,6a-гексагидрофуро[2,3-b]фуран-4-ил]-N-[(2S,3R)-4-[(4-аминофенил)сульфонил-(2-метилпропил)амино]-3-гидрокси-1-фенилбутан-2-ил]карбамат. Дарунавир (DRV) выпускается под товарным знаком PREZISTA®.

Как указано в настоящем описании, атазанавир представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ, имеющий структуру:  и имеющий название согласно IUPAC метил-N-[(2S)-1-[2-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-[[(2S)-2-(метоксикарбониламино)-3,3-диметилбутаноил]амино]-4-фенилбутил]-2-[(4-пиридин-2-илфенил)метил]гидразинил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамат. Атазанавир (ATV) выпускается под товарным знаком REYATAZ®.

СОЕДИНЕНИЯ

В некоторых вариантах реализации предложено соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой 5-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный 5-10-членный гетероцикл или указанный 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^a;

каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, O-R^{2A}, C_{1-2} алкил-O-R^{2A}, N-$(R^{3A})_2$ или C_{1-2} алкил-N-$(R^{3A})_2$,

где каждый R^{2A} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S,

где каждый R^{3A} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $COO(R^e)$,

и где каждый C_{3-6} циклоалкил или 4-10-членный гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами R^f, где каждый R^f независимо представляет собой C_{1-2} алкил или галоген;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

R^7 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^5, R^6, R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-2} алкил, C_{1-2} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

и где два или более из R^4, R^5 и R^6 или два или более из R^7, R^8 и R^9 необязательно объединены с образованием одной или более C_{3-6}

циклоалкильных групп, которые необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, C_{1-2} алкила и C_{1-2} галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-4} алкокси, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

n составляет от 0 до 4;

каждый R^a независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил с 1-2 группами, выбранными из гидроксила и C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, который необязательно замещен группой R^{a1}, или O-R^{3B},

где R^{3B} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{a1}, или 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный группой R^{a1},

где каждый R^{a1} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} галогеналкил или 4-8-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

A представляет собой этинил или связь;

X^1 представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где каждый 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами R^b;

X^2 представляет собой водород или 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный 4-10-членный гетероциклил необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-5 группами R^b;

R^{11} представляет собой C=O(R^c), CH_2(R^d), $S(O)_{1-2}$(C_{1-4} алкил), $S(O)_{1-2}C_{3-6}$ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или 5-9-членный гетероарил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где каждый 4-10-членный гетероциклил или 5-9-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^b;

каждый R^b независимо представляет собой галоген, оксо, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил с 1-2 группами, выбранными из гидроксила и C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или COO(R^e);

R^c представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, N(R^e)$_2$, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов,

выбранных из N, O и S, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещены 1-5 группами R^b;

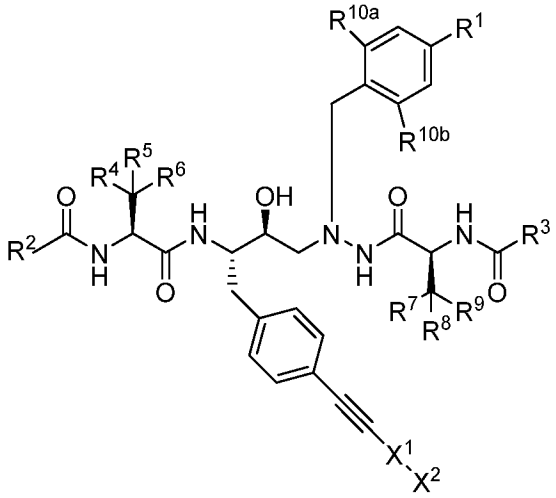
R^d представляет собой $COO(R^e)$, $N(R^e)_2$, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещены 1-5 группами R^b;

каждый R^{12} представляет собой C_{1-2} алкил, галоген, $-OC_{1-2}$ алкил или циано;

каждый p составляет от 0 до 4;

и каждый R^e независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

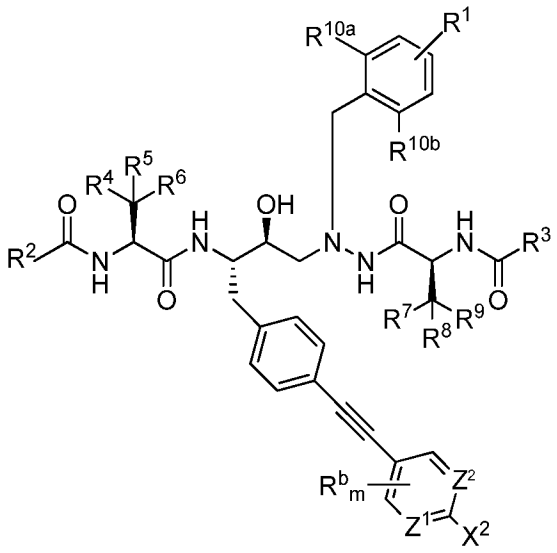
В некоторых вариантах реализации соединение формулы I представляет собой соединение формулы (Ia):



(Ia),

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X^1 и X^2 такие, как определено в настоящем описании, и R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой галоген, циано, C_{1-4} алкокси, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил.

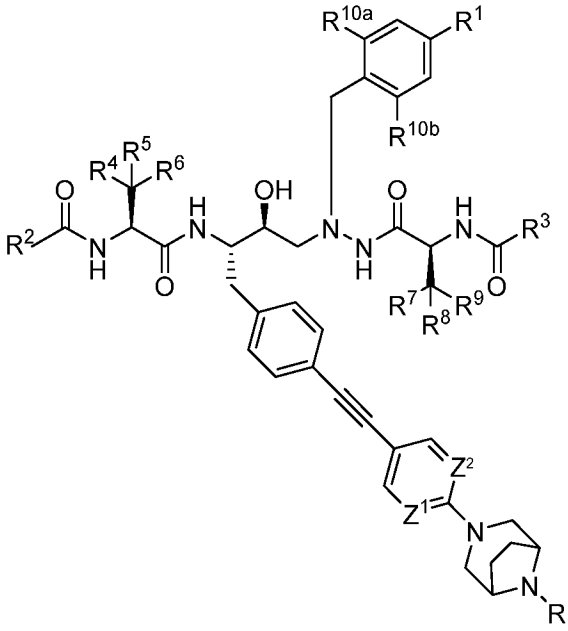
В некоторых вариантах реализации соединение формулы I или формулы (Ia) представляет собой соединение формулы (Ib)



(Ib),

где Z^1 и Z^2 независимо представляют собой N или CH; m составляет от 0 до 2, R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой галоген, циано, C_{1-4} алкокси, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, и R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 и X^2 такие, как определено в настоящем описании.

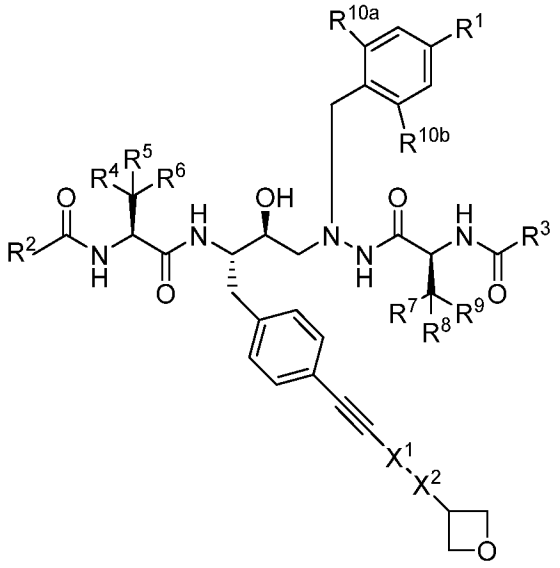
В некоторых вариантах реализации соединение формулы I, (Ia) или (Ib) представляет собой соединение формулы (Ic):



(Ic),

где Z^1 и Z^2 независимо представляют собой N или CH, R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой галоген, циано, C_{1-4} алкокси, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, и R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 и R^9 такие, как определено в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I или (Ia) представляет собой соединение формулы (Id):

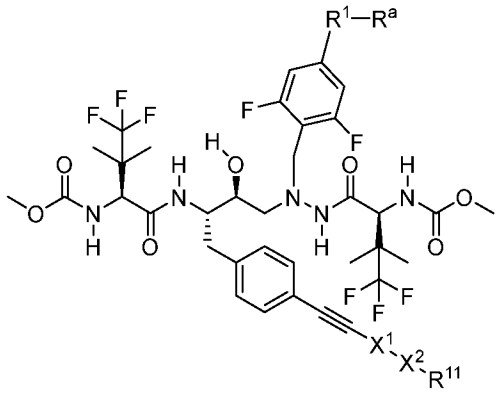


(Id)

,

где R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой галоген, циано, C_{1-4} алкокси, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, и R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, X^1 и X^2 такие, как определено в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы I или (Ia) представляет собой соединение формулы (Ie):



(Ie)

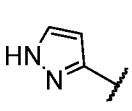
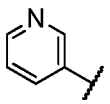
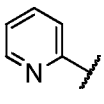
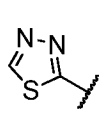
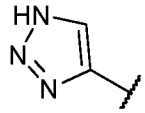
,

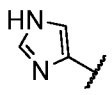
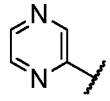
где R^1, R^a, R^{11}, X^1 и X^2 такие, как определено в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^4 и R^7 могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^4 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой C_{1-4} галогеналкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^4 представляет собой CF_3. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^7 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{1-4}

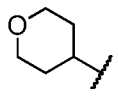
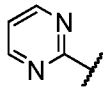
галогеналкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^7 представляет собой C_{1-4} галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой CF_3. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^4 и R^7 представляют собой CF_3 или метил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^5, R^6, R^8 и R^9 могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) каждый R^5, R^6, R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-2} алкил, C_{1-2} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^5, R^6, R^8 и R^9 представляют собой водород, метил или фтор. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^5 и R^6 представляют собой C_{1-2} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^5 и R^6 представляют собой метил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^8 и R^9 представляют собой C_{1-2} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^8 и R^9 представляют собой метил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) два или более из R^4, R^5 и R^6 или R^7, R^8 и R^9 могут быть объединены с образованием одной или более C_{3-6} циклоалкильных групп, которые необязательно замещены галогеном.

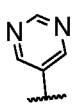
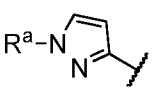
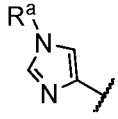
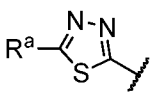
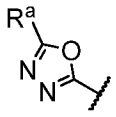
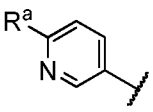
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный 5-6-членный гетероцикл или указанный 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 группами R^a. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и необязательно замещен 1-3 группами R^a. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^1 представляет собой:

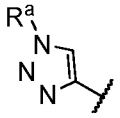
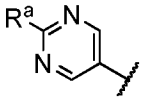
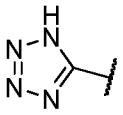
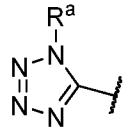

;

;

;

;


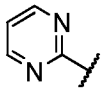
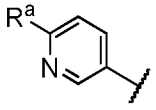
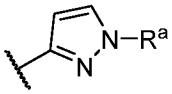
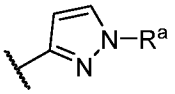

;

;

;

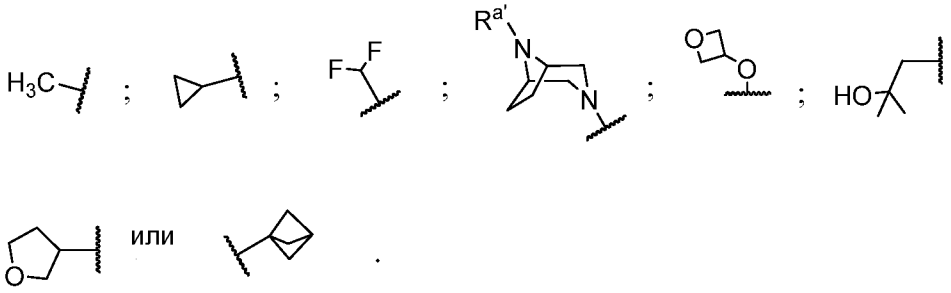
;

;



;

;

;

;

;



;

;

или

.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой  ,  или  . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой  .

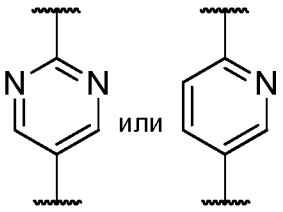
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^a независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил с 1-2 группами, выбранными из гидроксила и C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил или 4-8-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный группой R^{a1}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^a независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил с 1-2 группами, выбранными из гидроксила и C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, фуранил, оксетанил или 3,8-диазабицикло[3.2.1]октанил, необязательно замещенный группой R^{a1}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^a независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил с 1-2 группами, выбранными из гидроксила и C_{1-4} алкокси, или C_{1-4} галогеналкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^a представляет собой:

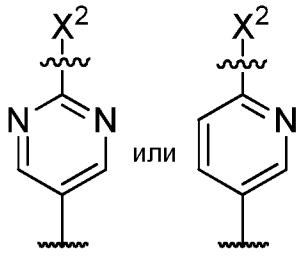


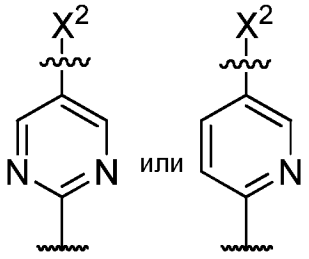
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^a представляет собой C_{1-4} галогеналкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^a представляет собой .

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^a может быть замещен группой R^{a1}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^a замещен одной группой R^{a1}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^{a1} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} галогеналкил или 4-8-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) указанный 4-8-членный гетероциклил содержит от 1 до 2 гетероатомов азота или от 1 до 2 атомов кислорода.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia) или (Ie) X^1 представляет собой 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где каждый 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами R^b. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia) или (Ie) X^1 представляет собой пиримидин или пиридин, необязательно замещенный 1-4 группами R^b. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia) или (Ie) X^1 представляет собой пиримидин или пиридин. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia) или (Ie) X^1 представляет собой:

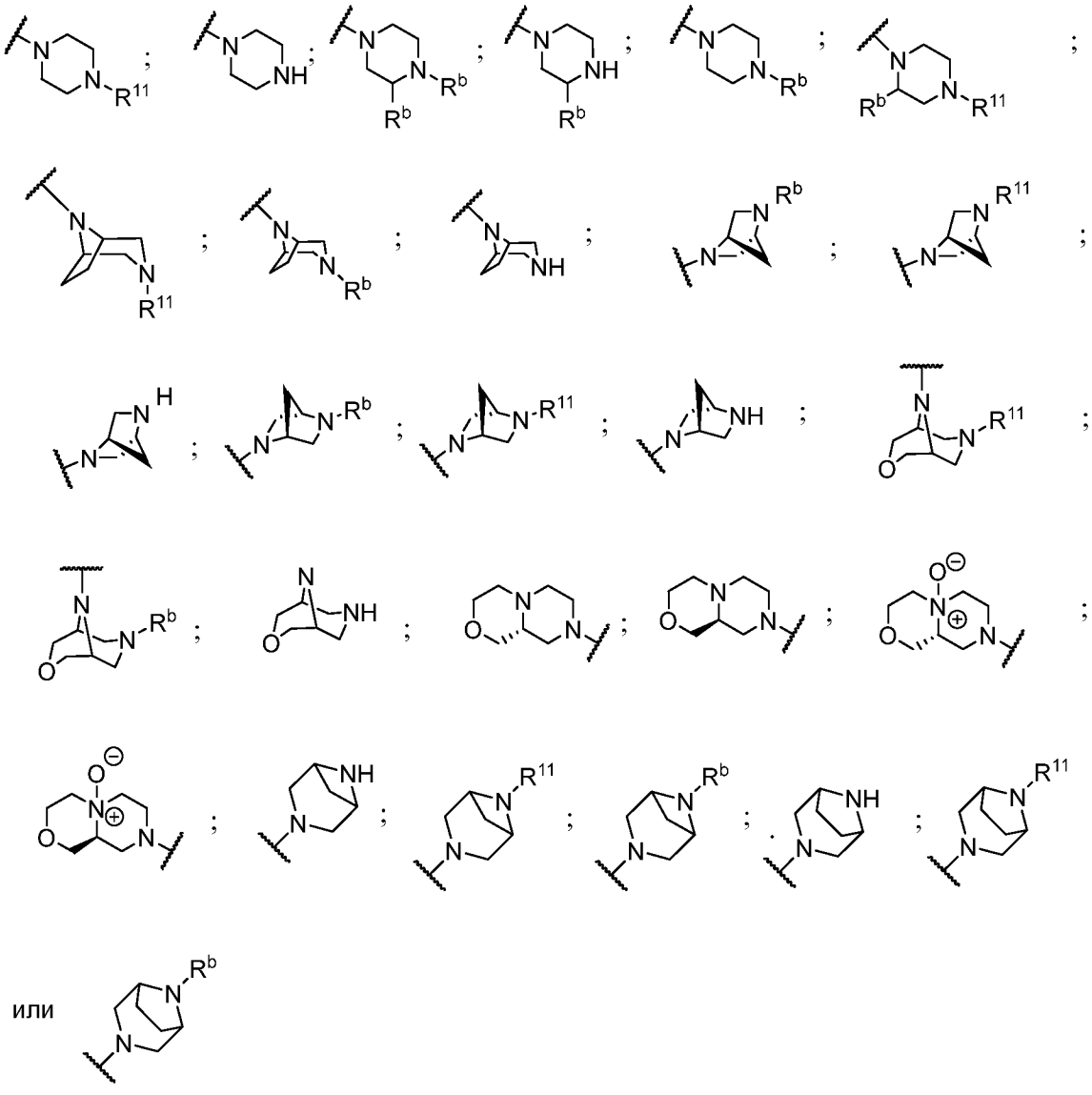


. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia) или (Ie) X^1 представляет собой 

. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia) или (Ie) X^1 представляет собой 

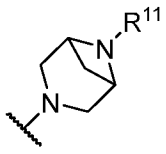
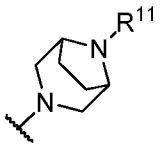
.

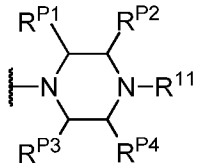
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Id) или (Ie) X^2 представляет собой 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-5 группами R^b. В некоторых вариантах реализации X^2 может быть замещен группами R^{11} и R^b. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Id) или (Ie) X^2 представляет собой:



или

.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Id) или (Ie) X^2 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Id) или (Ie) X^2 представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Id) или (Ie) X^2 представляет собой  , где:

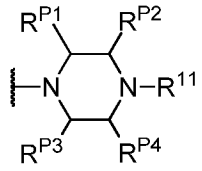
a) каждый R^{P1}, R^{P2}, R^{P3} и R^{P4} представляет собой водород;

b) R^{P1} и R^{P3} объединены с образованием группы $–CH_2-$ или $–CH_2CH_2-$, и каждый R^{P2} и R^{P4} представляет собой водород;

c) R^{P2} и R^{P4} объединены с образованием группы $–CH_2-$ или $–CH_2CH_2-$, и каждый R^{P1} и R^{P3} представляет собой водород.

d) R^{P1} и R^{P4} объединены с образованием группы $–CH_2-$, и каждый R^{P2} и R^{P3} представляет собой водород; или

e) R^{P2} и R^{P3} объединены с образованием группы $–CH_2-$, и каждый R^{P1} и R^{P4} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Id) или (Ie) X^2 представляет собой  , где:

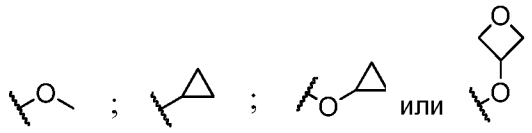
R^{P1} и R^{P3} объединены с образованием группы $–CH_2-$ или $–CH_2CH_2-$, и каждый R^{P2} и R^{P4} представляет собой водород; или

R^{P2} и R^{P4} объединены с образованием группы $–CH_2-$ или $–CH_2CH_2-$, и каждый R^{P1} и R^{P3} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) X^2 необязательно замещен R^{11}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^{11} представляет собой 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^{11} представляет собой 4-6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^{11} представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или (Ie) R^{11} представляет собой оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил или тетрагидропиран-4-ил.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^2 и R^3 могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $O-R^{2A}$, где R^{2A} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6}

циклоалкил или 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой



. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) каждый R^2 и R^3 представляет собой метокси.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) каждый R^{10} может быть одинаковым или отличным от другого, когда n больше единицы. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) n составляет 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) каждый R^{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации каждый R^{10} представляет собой хлор или фтор.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) R^{10a} и R^{10b} могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) каждый R^{10a} и R^{10b} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) каждый R^{10a} и R^{10b} представляет собой хлор или фтор.

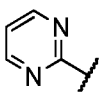
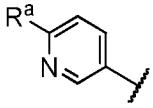
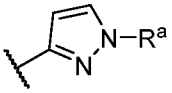
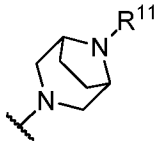
В некоторых вариантах реализации соединения формулы I A представляет собой этинил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I A представляет собой связь.

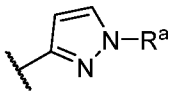
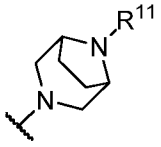
В некоторых вариантах реализации каждый из X^1 и X^2 во всех случаях, когда они присутствуют, может быть замещен одной или более группами R^b. В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо представляет собой галоген, оксо, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил с 1-2 группами, выбранными из гидроксила и C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или $COO(R^e)$. В некоторых вариантах реализации каждый R^b независимо представляет собой оксо или галоген.

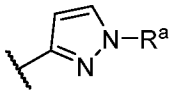
В некоторых вариантах реализации соединения формулы I каждый R^{12} представляет собой C_{1-2} алкил, галоген, $-OC_{1-2}$ алкил или циано. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I R^{12} представляет собой фтор, хлор или метил.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) или (Ic) один из Z^1 и Z^2 представляет собой N, а другой представляет собой CH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) или (Ic) оба из Z^1 и Z^2 представляют собой N.

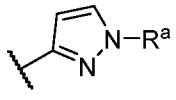
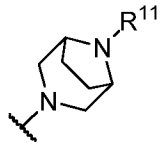
Как раскрыто выше, любые из значений представленных переменных (например, A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{10a}, R^{10b}, Z^1, Z^2, X^1 и X^2) могут быть объединены и сгруппированы со значениями других переменных, вне зависимости от того, указаны они совместно или нет.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) R^1 представляет собой  ,  или  ; R^a представляет собой $C_{1\text{-}4}$ галогеналкил; X^1 представляет собой пиримидин или пиридин, каждый R^2 и R^3 представляет собой метокси, R^4 представляет собой CH_3 или CF_3, R^7 представляет собой CH_3 или CF_3, каждый R^5, R^6, R^8 и R^9 представляет собой метил, X^2 представляет собой  ; каждый R^{10a} и R^{10b} представляет собой галоген; и R^{11} представляет собой 4-6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода.

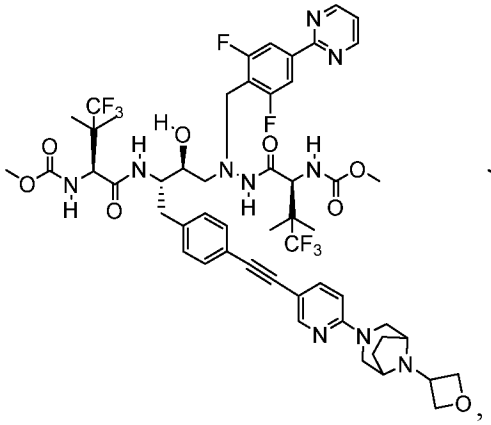
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib) R^1 представляет собой  ; R^a представляет собой $C_{1\text{-}4}$ галогеналкил; m составляет 0, Z^1 и Z^2 независимо представляют собой N или CH, каждый R^2 и R^3 представляет собой метокси, R^4 представляет собой CH_3 или CF_3, R^7 представляет собой CH_3 или CF_3, каждый R^5, R^6, R^8 и R^9 представляет собой метил; X^2 представляет собой  ; каждый R^{10a} и R^{10b} представляет собой галоген; и R^{11} представляет собой 4-6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода.

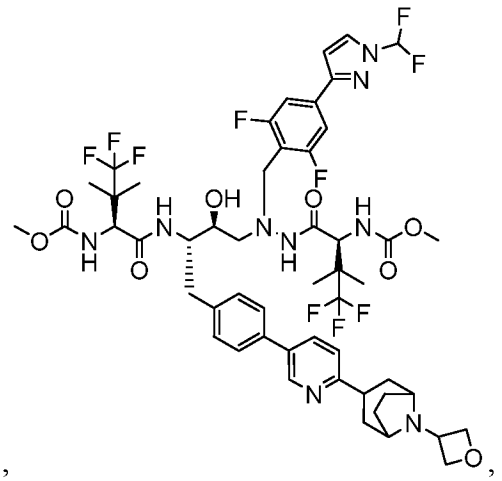
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ic) R^1 представляет собой  ; R^a представляет собой $C_{1\text{-}4}$ галогеналкил; Z^1 и Z^2 независимо

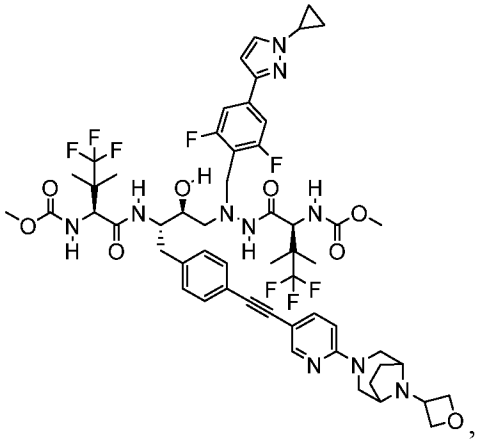
представляют собой N или CH, каждый R^2 и R^3 представляет собой метокси, R^4 представляет собой CH_3 или CF_3, R^7 представляет собой CH_3 или CF_3, каждый R^5, R^6, R^8 и R^9 представляет собой метил; каждый R^{10a} и R^{10b} представляет собой галоген; и R^{11} представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил.

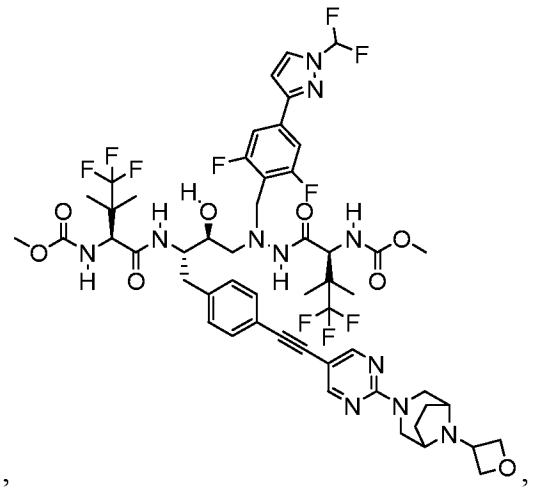
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Id) R^1 представляет собой  ; R^a представляет собой $–CHF_2$; X^1 представляет собой пиримидин или пиридин, каждый R^2 и R^3 представляет собой метокси, R^4 представляет собой CH_3 или CF_3, R^7 представляет собой CH_3 или CF_3, каждый R^5, R^6, R^8 и R^9 представляет собой метил, X^2 представляет собой  ; и каждый R^{10a} и R^{10b} представляет собой галоген, и R^{11} представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил.

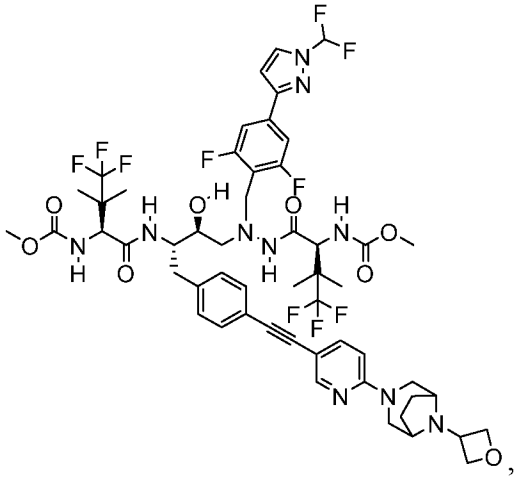
В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой:

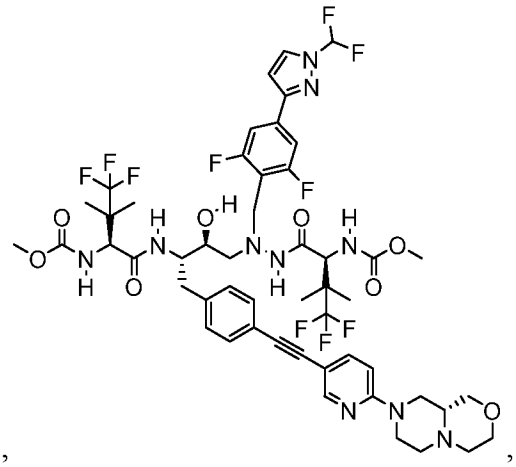
 ,

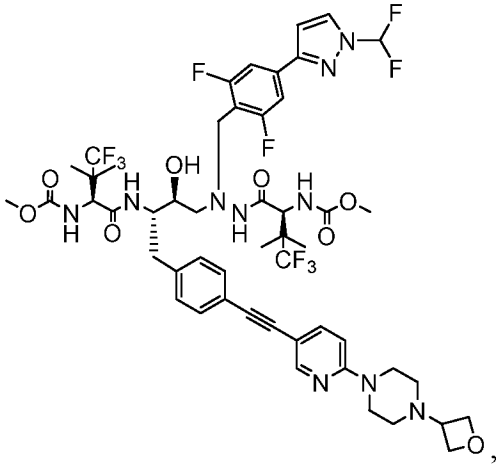
 ,

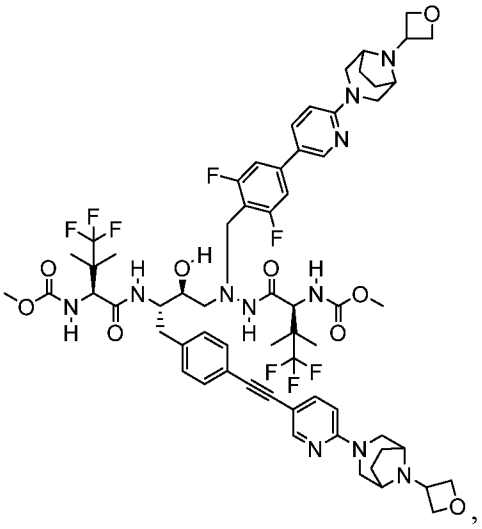




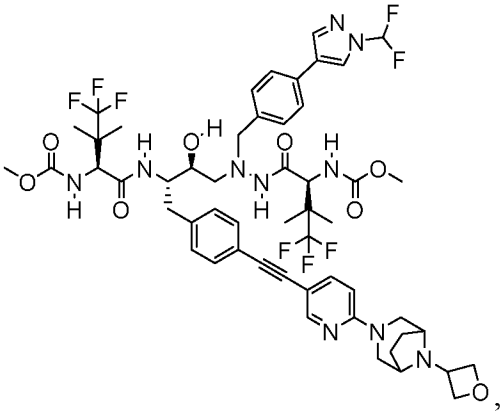


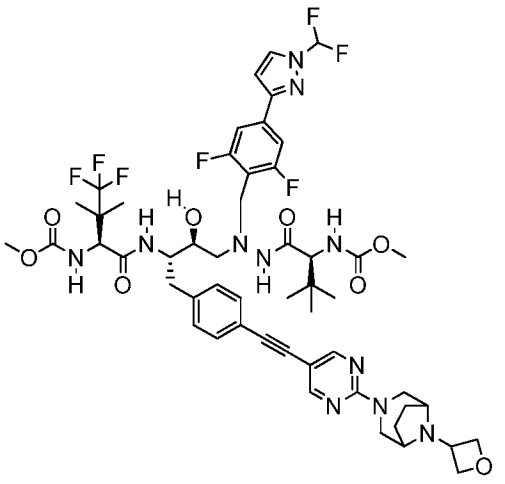


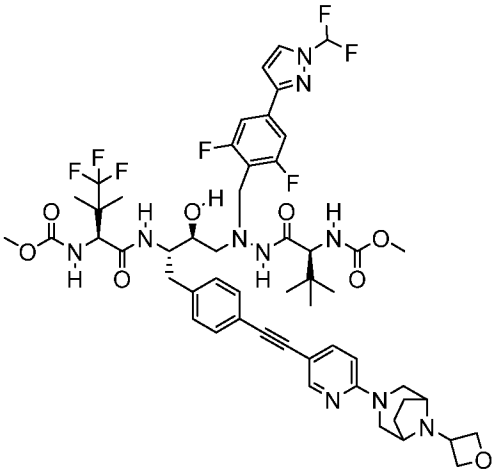




5

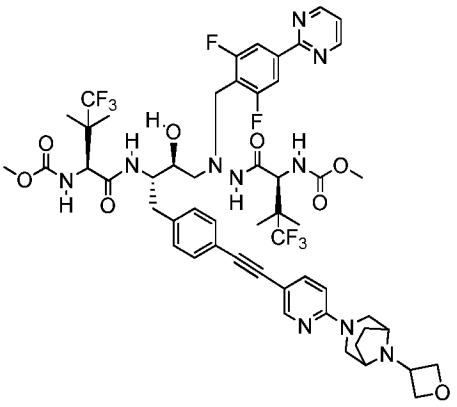
 ,

 или

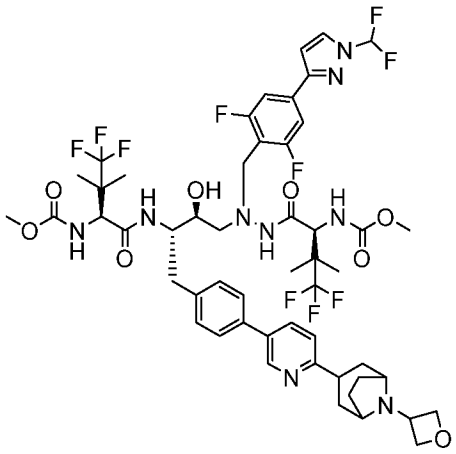
 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой соединение согласно любому из примеров 1-245 или его фармацевтически приемлемую соль.

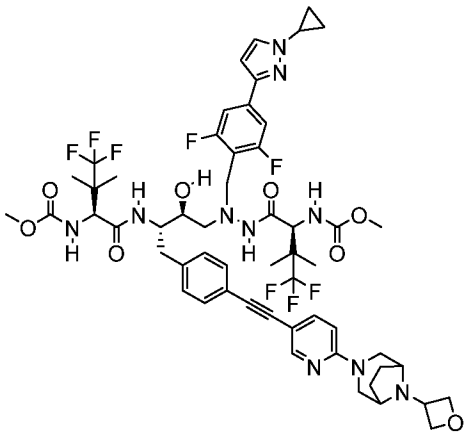
В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой

 или его фармацевтически приемлемую соль.

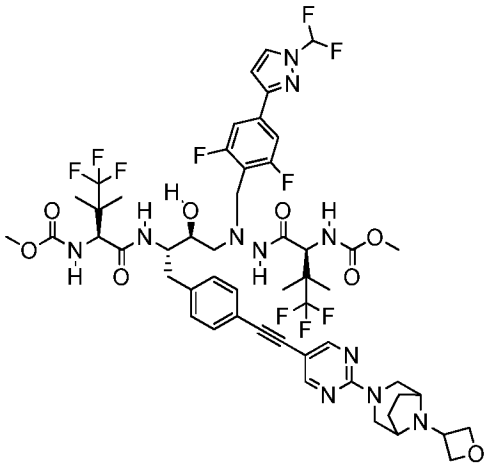
В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой

 или его фармацевтически приемлемую соль.

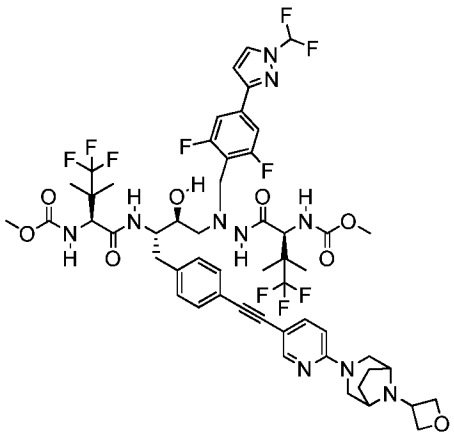
В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой

 или его фармацевтически приемлемую соль.

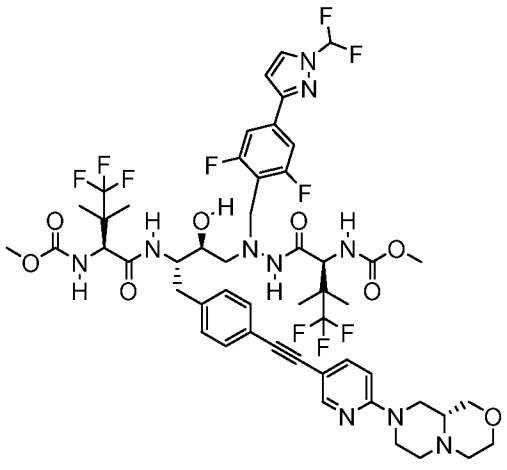
В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой

 или его фармацевтически приемлемую соль.

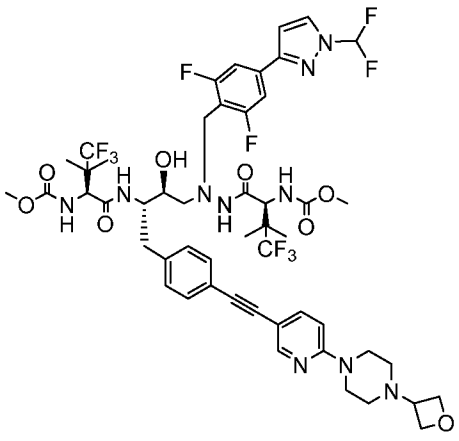
В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой

 или его фармацевтически приемлемую соль.

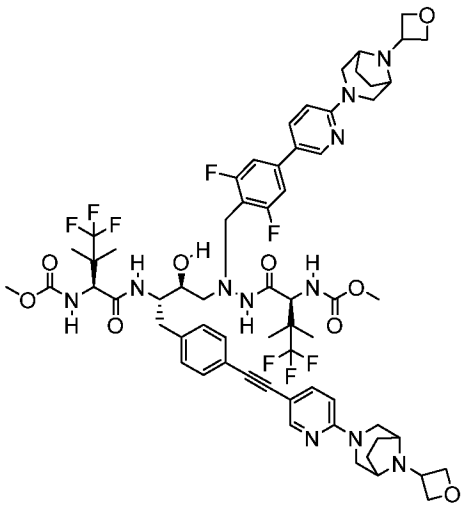
В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой

 или его фармацевтически приемлемую соль.

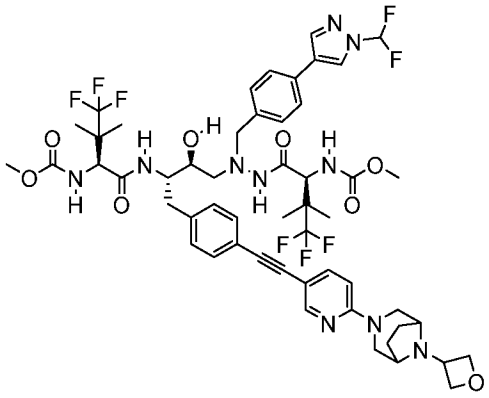
В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой

 или его фармацевтически приемлемую соль.

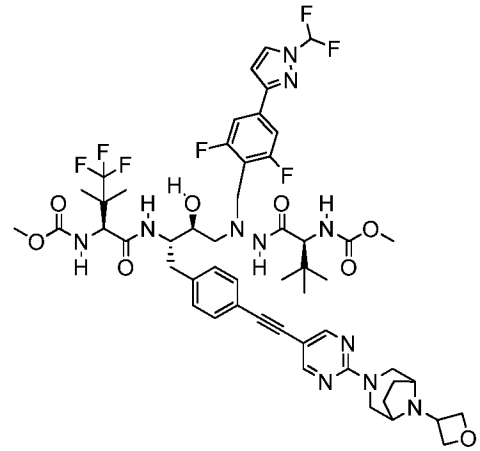
В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой

 или его фармацевтически приемлемую соль.

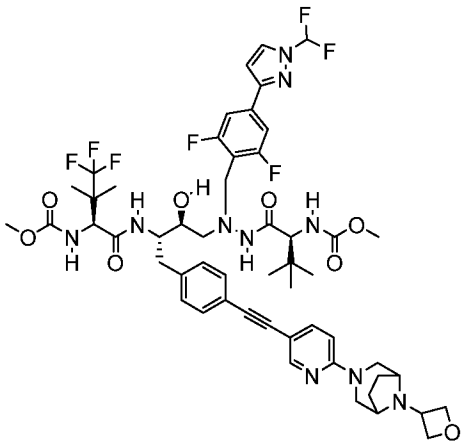
В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой

 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой

 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой


или его фармацевтически приемлемую соль.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

Фармацевтические композиции соединений формулы (I), включая соединения формул (Ia) - (Ie), могут быть введены в единичной дозе или многократных дозах любым из приемлемых способов введения агентов, имеющих схожее применение, например, как описано в тех патентах и патентных заявках, которые включены посредством ссылки, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный способ, внутриартериальную инъекцию, внутривенно, внутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно, ингаляционно или посредством устройства, содержащего пропитку или нанесенное покрытие, такого как, например, стент или вводимый в артерию цилиндрический полимер.

В одном из аспектов приведенные в настоящем описании соединения могут быть введены перорально. Пероральное введение может быть осуществлено с помощью, например, капсулы или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Для создания фармацевтических композиций, которые содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль, их обычно разбавляют вспомогательным веществом и/или заключают внутрь такого носителя, который может быть в форме капсулы, саше, бумаги или другой емкости. В случае если вспомогательное вещество выполняет функцию разбавителя, то оно может быть в форме твердого, пастообразного или жидкого вещества (как описано выше), которое играет роль переносящей среды, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, таблеток для рассасывания, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, вплоть до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул,

стерильных растворов для инъекций и стерильных расфасованных порошков.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбитол, маннитол, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сиропы и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксибензоаты; подсластители; и ароматизирующие агенты.

Композиции, которые содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль, могут быть приготовлены так, чтобы обеспечить быстрое, пролонгированное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения субъекту с применением методик, известных в данной области техники. Системы доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотического насоса и системы растворения, содержащие покрытые полимером резервуары или составы лекарственных средств на полимерной матрице. Примеры систем с контролируемым высвобождением приведены в патентах США №№ 3845770, 4326525, 4902514 и 5616345. В случае другого состава для применения в способах согласно настоящему изобретению используются трансдермальные средства доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри могут быть применены для обеспечения продолжительной или непрерывной инфузии соединений настоящего изобретения в контролируемых количествах. Изготовление и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области техники. См., например, патенты США №№ 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть изготовлены для продолжительного, пульсирующего или заданного поступления фармацевтического агента.

В некоторых вариантах реализации композиции могут быть приготовлены в виде единичной лекарственной формы. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей или других млекопитающих; каждая единица содержит заданное количество активного вещества, рассчитанное для обеспечения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом (например, таблетка, капсула, ампула). Соединения, как правило, вводят в фармацевтически

эффективных количествах. В некоторых вариантах реализации для перорального введения каждая единица дозирования содержит примерно от 10 мг до примерно 1000 мг соединения, приведенного в настоящем описании, например, примерно от 50 мг до примерно 500 мг, например, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, примерно 325 мг, примерно 350 мг, примерно 375 мг, примерно 400 мг, примерно 425 мг, примерно 450 мг, примерно 475 мг или примерно 500 мг. В других вариантах реализации для парентерального введения каждая единица дозирования содержит от 0,1 до 700 мг соединения, приведенного в настоящем описании. Однако следует понимать, что обычно фактически вводимое количество соединения определяет врач с учетом соответствующих обстоятельств, включая подлежащее лечению состояние, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение и его соответствующую активность, возраст, массу тела и ответ на терапию отдельного субъекта, а также тяжесть симптомов у субъекта.

В некоторых вариантах реализации уровни дозы могут составлять от 0,1 мг до 100 мг на килограмм массы тела в сутки, например, примерно от 1 мг до примерно 50 мг на килограмм, например, примерно от 5 мг до примерно 30 мг на килограмм. В некоторых случаях такие уровни дозы могут быть подходящими для применения для лечения указанных выше состояний. В других вариантах реализации уровни дозы могут быть примерно от 10 мг до примерно 2000 мг субъекту в сутки. Количество активного ингредиента, который может быть объединен с переносящей средой для получения однократной лекарственной формы, может варьироваться в зависимости от пациента и конкретного пути введения. Единичные лекарственные формы могут содержать от 1 мг до 1000 мг активного ингредиента.

Соединения, раскрытые в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены субъекту в соответствии с эффективным режимом дозирования в течении заданного периода времени или продолжительностью, такой как по меньшей мере примерно одни сутки, по меньшей мере примерно одна недели, по меньшей мере примерно один месяц, по меньшей мере примерно 2 месяца, по меньшей мере примерно 3 месяца, по меньшей мере примерно 4 месяца, по меньшей мере примерно 6 месяцев, или по меньшей мере примерно 12 месяцев или дольше. В одном из вариантов соединение вводят по суточной или дробной схеме приема. В одном из вариантов соединение вводят по месячной схеме приема. В одном из вариантов

соединение вводят каждые два месяца. В одном из вариантов соединение вводят каждые три месяца. В одном из вариантов соединение вводят каждые четыре месяца. В одном из вариантов соединение вводят каждые пять месяцев. В одном из вариантов соединение вводят каждые 6 месяцев.

Доза или частота приема соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли могут быть скорректированы в ходе лечения на основании решения врача, ответственного за введение препарата. Соединение может быть введено субъекту (например, человеку) в эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации соединение вводят один раз в сутки.

Для приготовления композиций в твердой лекарственной форме, такой как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительной композиции, которая содержит однородную смесь соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. При упоминании указанных предварительных композиций как однородных активный ингредиент может быть распределен равномерно по всей композиции таким образом, что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть покрыты оболочкой или сформированы иным путем с целью получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия, или защиты от кислой среды желудка. Например, таблетка или пилюля может содержать компонент дозировки внутри или снаружи, последний находится в виде оболочки поверх предшествующего. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия распадаемости в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в неизмененном виде в двенадцатиперстную кишку или иметь отсроченное высвобождение. В качестве такого энтеросолюбильного слоя или покрытия могут быть применены различные материалы, такие материалы включают многочисленные полимерные кислоты и смеси полимерных кислот с такими материалами как шеллак, цетиловый спирт и ацетилцеллюлоза.

В некоторых вариантах реализации составы, подходящие для парентерального введения (например, для внутримышечного (в/м) и подкожного (п/к) введения) будут содержать одно или более вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и быть физиологически безопасными

для принимающего их субъекта. Примеры подходящих вспомогательных веществ хорошо известны специалистам в области приготовления парентеральных составов и могут быть найдены, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6th edition 2009.

В некоторых вариантах реализации соединения, приведенные в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены с помощью шприца. В некоторых вариантах реализации шприц является одноразовым. В некоторых вариантах реализации шприц является многоразовым. В некоторых вариантах реализации шприц преднаполнен соединением, приведенным в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах реализации соединения, приведенные в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены с помощью автоматического медицинского инъектора, содержащего шприц. В некоторых вариантах реализации шприц является одноразовым. В некоторых вариантах реализации шприц является многоразовым. В некоторых вариантах реализации шприц преднаполнен соединением, приведенным в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах реализации способ включает введение соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации субъект имеет риск заражения ВИЧ, в частности субъект, который имеет один или более факторов риска, известных как имеющие связь с заражением ВИЧ. В некоторых вариантах реализации субъект мог в прошлом не получать противирусную терапию (ранее не леченный). В некоторых вариантах реализации субъект мог в прошлом получать противирусную терапию

(получавший лечение). В некоторых вариантах реализации субъект мог в прошлом получать противирусную терапию и приобрел невосприимчивость к прежде получаемой противирусной терапии.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех или четырех; или одного или двух; или от одного до трех; или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитических центров (или аллостерических ингибиторов) интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, латентно-реверсивных агентов, соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ, иммуностимуляторов, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов интерлейкина-13 (IL-13), модуляторов пептидилпролил-цис/транс-изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора C5a-компонента системы комплемента, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов димеризации фактора инфекционности вируса (Vif), ингибиторов фактора инфекционности вируса ВИЧ-1, ингибиторов белка-трансактиватора транскрипции (TAT), модуляторов негативного регуляторного фактора (Nef) ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы, представляющей собой гематопоэтическую клеточную киназу (Hck), ингибиторов киназы 3 смешанной линии (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка-регулятора экспрессии вирионных белков (Rev), антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов факторов сплайсинга, модуляторов COMM-домен-содержащего белка 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов циклинзависимой киназы 9 (CDK-9), ингибиторов захватывающего молекулу межклеточной адгезии 3 (ICAM-3) неинтегрина 1

дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD) и NADH-оксидазы, усилителей фармакокинетики, генной терапии ВИЧ и вакцин против ВИЧ или любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации один или более (например, один, два, три или четыре; или одного или двух; или от одного до трех; или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов гликопротеина 41 (gp41), ингибиторов рецептора CXC-хемокина 4 (CXCR4), ингибиторов гликопротеина 120 (gp120), ингибиторов рецептора CC-хемокина 5 (CCR5), ингибиторов полимеризации капсида, усилителей фармакокинетики и других лекарственных средств для лечения ВИЧ или любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов не включают усилитель фармакокинетики.

В некоторых вариантах реализации раскрыт способ ингибирования репликации ВИЧ, лечения СПИД или задержки наступления СПИД у субъекта (например, у человека), включающий введение субъекту соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение, представленное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медицинской терапии инфекции ВИЧ (например, ВИЧ-1, или репликации ВИЧ (например, ВИЧ-1) или СПИД, или задержки наступления СПИД у субъекта (например, у человека)).

В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение, представленное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для получения лекарственного средства для лечения инфекции ВИЧ, или репликации ВИЧ или СПИД, или задержки наступления СПИД у субъекта (например, у человека). Один из вариантов реализации относится к соединению, раскрытому в настоящем описании, или к

его фармацевтически приемлемой соли для применения в профилактическом или терапевтическом лечении инфекции ВИЧ или СПИД или для применения в терапевтическом лечении или в задержке наступления СПИД.

В некоторых вариантах реализации раскрыто применение соединения, представленного в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства против инфекции ВИЧ у субъекта (например, у человека). В некоторых вариантах реализации раскрыто соединение, представленное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактическом или терапевтическом лечении инфекции ВИЧ.

В некоторых вариантах реализации, в способах применения, введение соединения производят субъекту (например, человеку), нуждающемуся в лечении. В некоторых вариантах реализации, в способах применения, введение соединения производят субъекту (например, человеку), у которого существует риск развития СПИД.

Предложены соединения, раскрытые в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемые соли для применения в терапии. В одном из вариантов реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль предназначена для применения в способе лечения инфекции ВИЧ, или репликации ВИЧ, или СПИД, или задержки наступления СПИД у субъекта (например, у человека).

Предложены соединения, раскрытые в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемые соли для применения в способе лечения или предотвращения инфекции ВИЧ у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах реализации предложено соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах реализации нуждающийся в лечении субъект является человеком, который инфицирован ВИЧ. В некоторых вариантах реализации нуждающийся в лечении субъект является человеком, который инфицирован ВИЧ, но у которого не развился СПИД. В некоторых вариантах реализации нуждающийся в лечении субъект является субъектом с риском развития СПИД. В некоторых вариантах реализации нуждающийся в лечении субъект является человеком, который инфицирован ВИЧ и у которого развился СПИД.

В одном из вариантов реализации предложено соединение, раскрытое в настоящем

описании, или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя; или одним или двумя; или от одного до трех; или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, для применения в способе лечения или предотвращения инфекции ВИЧ у нуждающегося в этом субъекта. В одном из вариантов реализации указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитических центров (или аллостерических ингибиторов) интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, латентно-реверсивных агентов, соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ, иммуностимуляторов, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов IL-13, модуляторов пептидилпролил-цис/транс-изомеразы A, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора C5a-компонента системы комплемента, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности вируса ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы 3 смешанной линии (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов COMM-домен-содержащего белка 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов захватывающего ICAM-3 неинтегрина 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, усилителей фармакокинетики, генной терапии ВИЧ и вакцин против ВИЧ или любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов

обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида, усилителей фармакокинетики и других лекарственных средств для лечения ВИЧ или любых их комбинаций.

В одном из вариантов реализации предложено соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и второго дополнительного терапевтического агента, причем указанный второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин, для применения в способе лечения или предотвращения инфекции ВИЧ у нуждающегося в этом субъекта. В конкретном варианте реализации предложено соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила и тенофовира дизопроксила гемифумарата, и второго дополнительного терапевтического агента, причем указанный второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин, для применения в способе лечения или предотвращения инфекции ВИЧ у нуждающегося в этом субъекта.

В конкретном варианте реализации предложено соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для предотвращения заражения инфекцией ВИЧ, в случае если субъект подвергается воздействию вируса, и/или с целью препятствования вирусу развить постоянную инфекцию, и/или с целью предотвращения появления симптомов заболевания, и/или с целью препятствования вирусу в достижении обнаруживаемых уровней в крови, например, в доконтактной профилактике (PrEP) или постконтактной профилактике (PEP). Соответственно, в некоторых вариантах реализации предложены способы снижения риска приобретения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2). Например, способы снижения риска приобретения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации способы снижения риска приобретения ВИЧ

(например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации способы снижения риска приобретения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации способы снижения риска приобретения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с более безопасными видами секса. В некоторых вариантах реализации способы снижения риска приобретения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение субъекту с риском приобретения ВИЧ. Примеры субъектов с высоким риском приобретения ВИЧ включают, но не ограничиваются ими, субъектов, у которых есть риск передачи ВИЧ половым путем.

В некоторых вариантах реализации снижение риска приобретения ВИЧ составляет по меньшей мере примерно 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%. В некоторых вариантах реализации снижение риска приобретения ВИЧ составляет по меньшей мере примерно 75%. В некоторых вариантах реализации снижение риска приобретения ВИЧ составляет примерно 80%, 85% или 90%.

В другом варианте реализации раскрыто применение соединения, представленного в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего инфекцию или с риском наличия инфекции.

Также в настоящем описании раскрыто соединение, представленное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапевтическом лечении или в задержке наступления СПИД.

Также в настоящем описании раскрыто соединение, представленное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактическом или терапевтическом лечении инфекции ВИЧ.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль могут быть применены в качестве инструмента для исследования (например, для изучения ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ у субъекта или *in vitro*).

Предложены наборы, которые содержат соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в подходящей упаковке. В одном из вариантов реализации набор дополнительно содержит инструкцию по применению. В одном из аспектов набор содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и инструкцию по применению соединений в лечении заболевания или состояний, описанных в настоящем документе.

Предложены изделия, которые содержат соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в подходящей емкости. Указанная емкость может представлять собой флакон, банку, ампулу, преднаполненный шприц и пакет для внутривенного вливания.

Введение комбинированной терапии против ВИЧ

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, вводят с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Ссовместное введение соединения, раскрытого в настоящем описании, с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в общем относится к одновременному или последовательному введению соединения, раскрытого в настоящем описании и одного или более дополнительных терапевтических агентов, так что в организме пациента присутствуют терапевтически эффективные количества как соединения, раскрытого в настоящем описании, так и одного или более дополнительных терапевтических агентов. В случае последовательного введения комбинация может быть введена в ходе двух или более введений.

Совместное введение включает введение единичных доз соединений, раскрытых в настоящем описании, перед или после введения единичных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, соединение, раскрытое в настоящем описании, может быть введено по истечении секунд, минут или часов после введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации сперва вводят единичную дозу соединения, раскрытого в настоящем описании, с последующим введением в течение секунд или минут единичной

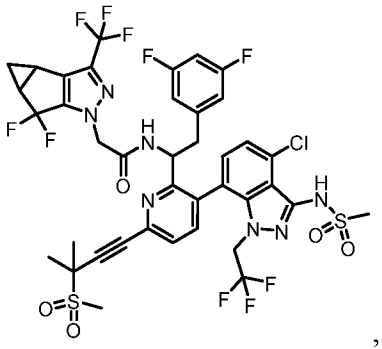
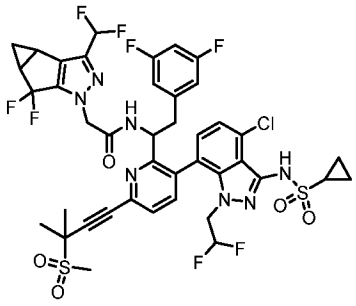
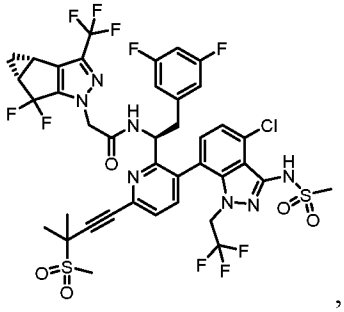
дозы одного или более дополнительных терапевтических агентов. В качестве альтернативы сперва вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов с последующим введением в течение секунд или минут единичной дозы соединения, раскрытого в настоящем описании. В других вариантах реализации сперва вводят единичную дозу соединения, раскрытого в настоящем описании, с последующим введением единичной дозы одного или более дополнительных терапевтических агентов после периода в несколько часов (например, 1-12 часов). В других вариантах реализации сперва вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов с последующим введением единичной дозы соединения, раскрытого в настоящем описании, после периода в несколько часов (например, 1-12 часов).

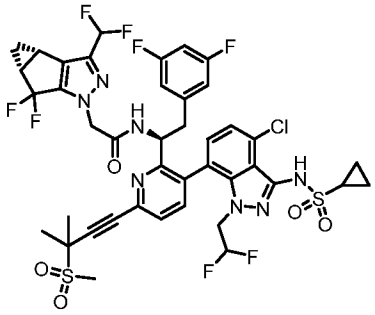
В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, объединено с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в единую лекарственную форму для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) готовят в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, подходящих для применения в лечении ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения ВИЧ, в частности ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы некаталитических центров (или аллостерические ингибиторы) интегразы ВИЧ, усилители фармакокинетики и их комбинации.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) готовят в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, подходящих для применения в лечении ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения ВИЧ, в частности соединения, которые нацелены на капсид ВИЧ, ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы некаталитических центров (или аллостерические ингибиторы) интегразы ВИЧ, усилители фармакокинетики и их комбинации.

В некоторых вариантах реализации соединения, которые нацелены на капсид ВИЧ, выбраны из группы, состоящей из:


,

,

,


и

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации такие таблетки подходят для приема однократно в сутки.

Комбинированная терапия против ВИЧ

В указанных выше вариантах реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент против ВИЧ, ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы некаталитических центров (или аллостерические ингибиторы) интегразы ВИЧ, ингибиторы проникновения ВИЧ, ингибиторы созревания ВИЧ, латентно-реверсивные агенты, соединения, которые нацелены на капсид ВИЧ, иммуностимуляторы, ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки, ингибиторы матричного белка ВИЧ p17, антагонисты IL-13, модуляторы пептидилпролил-цис/транс-изомеразы A, ингибиторы протеиндисульфидизомеразы, антагонисты рецептора C5a-компонента системы комплемента, ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, модуляторы гена vif ВИЧ, антагонисты димеризации Vif, ингибиторы

фактора инфекционности вируса ВИЧ-1, ингибиторы белка TAT, модуляторы Nef ВИЧ-1, модуляторы тирозинкиназы Hck, ингибиторы киназы 3 смешанной линии (MLK-3), ингибиторы сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторы белка Rev, антагонисты интегрина, ингибиторы нуклеопротеинов, модуляторы фактора сплайсинга, модуляторы COMM-домен-содержащего белка 1, ингибиторы рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторы ретроциклина, ингибиторы CDK-9, ингибиторы захватывающего ICAM-3 неинтегрина 1 дендритных клеток, ингибиторы белка GAG ВИЧ, ингибиторы белка POL ВИЧ, модуляторы фактора комплемента H, ингибиторы убиквитинлигазы, ингибиторы дезоксицитидинкиназы, ингибиторы циклинзависимой киназы, стимуляторы пропротеинконвертазы PC9, ингибиторы АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторы праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторы G6PD и NADH-оксидазы, усилители фармакокинетики, генную терапию ВИЧ и вакцины против ВИЧ и любые их комбинации.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из иммуномодуляторов, иммунотерапевтических агентов, конъюгатов антитело-лекарственное средство, модификатор гена, редакторов гена (таких как CRISPR/Cas9, нуклеазы белкового домена «цинковые пальцы», хоминг-нуклеазы, искусственные нуклеазы, эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции (TALEN)), и клеточной терапии, такой как химерный антигенный рецептор Т-клетки, CAR-T (например, YESCARTA® (аксикабтаген силолейсел)), и рекомбинантные рецепторы Т-клеток, TCR-T.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитических центров (или аллостерических ингибиторов) интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, латентно-реверсивных агентов, ингибиторов капсида, иммуностимуляторов, ингибиторов PI3K, антител к ВИЧ и биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

Комбинированные лекарственные средства против ВИЧ

Примеры комбинированных лекарственных средств включают ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIВИЛД® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); дарунавир, тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат; эфавиренз, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; тенофовир и ламивудин; тенофовира алафенамид и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфат и ламивудин; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); атазанавир и кобицистат; атазанавира сульфат и кобицистат; атазанавира сульфат и ритонавир; дарунавир и кобицистат; долутегравир и рилпивирин; долутегравир и рилпивирина гидрохлорид; долутегравир, абакавира сульфат и ламивудин; ламивудин, невирапин и зидовудин; ралтегравир и ламивудин; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил; долутегравир + ламивудин, ламивудин + абакавир + зидовудин, ламивудин + абакавир, ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат, ламивудин + зидовудин + невирапин, лопинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин + рилпивирина гидрохлорид, лопинавир, ритонавир, зидовудин и ламивудин; Vacc-4x и ромидепсин; и APH-0812.

Другие лекарственные средства против ВИЧ

Примеры других лекарственных средств для лечения ВИЧ включают ацеманнан, алиспоривир, BanLec, деферипрон, Гамимун, метенкефалин, налтрексон, Проластин, REP 9, RPI-MN, VSSP, вирусный H1, SB-728-T, 1,5-дикафеоил-хинную кислоту, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, генную терапию AAV-eCD4-Ig, генную терапию MazF, BlockAide, ABX-

464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo и VIR-576.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Примеры ингибиторов протеазы ВИЧ включают ампренавир, атазанавир, бреканавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир кальция, индинавир, индинавира сульфат, лопинавир, нелфинавир, нелфинавира мезилат, ритонавир, саквинавир, саквинавира мезилат, типранавир, DG-17, TMB-657 (PPL-100), т-169, BL-008 и TMC-310911.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

Примеры ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают дапивирин, делавирдин, делавирдина мезилат, доравирин, эфавиренз, этравирин, лентинан, невирапин, рилпивирин, AIC-292, KM-023 и VM-1500.

В некоторых вариантах реализации примеры ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают дапивирин, делавирдин, делавирдин мезилат, доравирин, эфавиренз, этравирин, лентинан, невирапин, рилпивирин, AIC-292, KM-023, PC-1005 и VM-1500.

Примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают адефовир, адефовира дипивоксил, азвудин, эмтрицитабин, тенофовир, тенофовира алафенамид, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира дизопроксила гемифумарат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакавира сульфат, аловудин, априцитабин, ценсавудин, диданозин, элвуцитабин, фестинавир, фосалвудина тидоксил, CMX-157, дапивирин, доравирин, этравирин, OCR-5753, тенофовира дизопроксила оротат, фозивудина тидоксил, ламивудин, фосфазид, ставудин, залцитабин, зидовудин, GS-9131, GS-9148 и KP-1461.

Ингибиторы интегразы ВИЧ

Примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают элвитегравир, куркумин, производные куркумина, цикориевую кислоту, производные цикориевой кислоты, 3,5-дикафеоилхинную кислоту, производные 3,5-дикафеоилхинной кислоты, ауринтрикарбоновую кислоту, производные ауринтрикарбоновой кислоты, фенэтиловый сложный эфир кофеиновой кислоты, производные фенэтилового сложного эфира кофеиновой кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, долутегравир, JTK-351, биктегравир, AVX-15567, каботегравир (инъекционное средство длительного действия), производные дикетохинолина-4-1, ингибитор интегразы-LEDGF, LEDGINs, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стилбендисульфоновую кислоту, т-169 и каботегравир.

Примеры ингибиторов некаталитических центров или аллостерических ингибиторов интегразы ВИЧ (NCINI) включают CX-05045, CX-05168 и CX-14442.

Ингибиторы проникновения ВИЧ

Примеры ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ включают ценикривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы присоединения к CD4, ингибиторы gp120 и ингибиторы CXCR4.

Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, маравирок, ценикривирок, PRO-140, адаптавир (RAP-101), нифевирок (TD-0232), биспецифические антитела против GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680 и vMIP (Haimipu).

Примеры ингибиторов gp41 включают алюувиртид, энфувиртид, BMS-986197, биобеттер энфувиртида, биосимиляр энфувиртида, ингибиторы слияния ВИЧ-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, тример PIE-12 и сифувиртид.

Примеры ингибиторов присоединения к CD4 включают ибализумаб и аналоги CADA.

Примеры ингибиторов gp120 включают Radha-108 (рецептол) 3B3-PE38, BanLec, нанопрепарат на основе бентонита, фостемсавира трометамин, IQP-0831 и BMS-663068

Примеры ингибиторов CXCR4 включают плериксафор, ALT-1188, N15 пептид и vMIP (Haimipu).

Ингибиторы созревания ВИЧ

Примеры ингибиторов созревания ВИЧ включают BMS-955176 и GSK-2838232.

5

Латентно-реверсивные агенты

Примеры латентно-реверсивных агентов включают ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы протеасомы, в частности велкад, активаторы протеинкиназы Ц (ПКЦ), ингибиторы BET-бромодомена 4 (BRD4), иономицин, форболмиристацетат (PMA), SAHA (субероиланилидгидроксамовая кислота или субероиланилидгидроксамовая кислота), IL-15, JQ1, дисульфирам, амфотерицин B и ингибиторы убиквитина, в частности аналоги ларгазола и GSK-343.

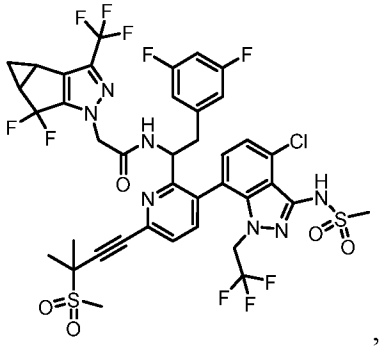
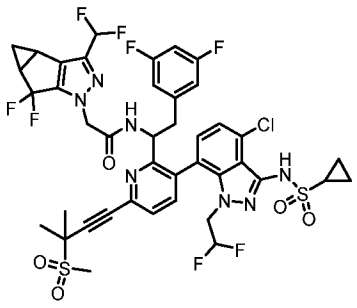
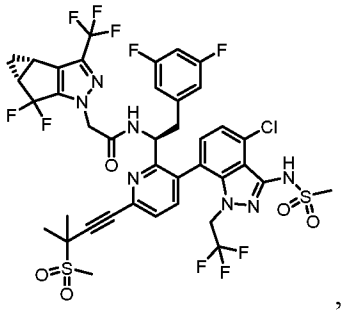
Примеры ингибиторов HDAC включают ромидепсин, вориностат и панобиностат.

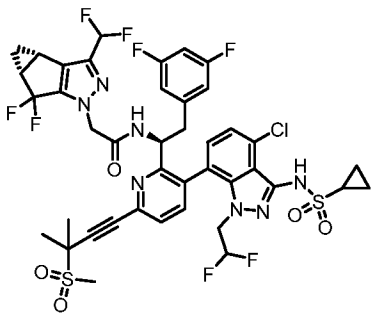
Примеры активаторов ПКЦ включают индолактам, простратин, ингенол B и DAG-лактоны.

Ингибиторы капсида

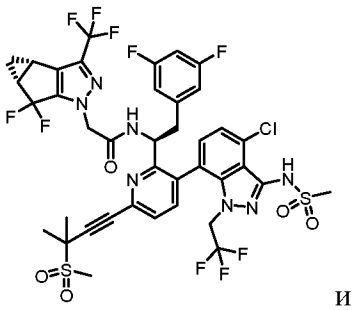
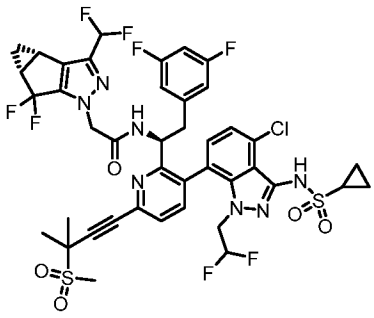
Примеры ингибиторов капсида включают ингибиторы полимеризации капсида или разрушающие капсид соединения, ингибиторы сборки нуклеокапсида ВИЧ p7 (NCp7), в частности азодикарбонамид, ингибиторы белка капсида ВИЧ p24, серии (series) AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 и AVI-CAN1-15;

В некоторых вариантах реализации примеры ингибиторов капсида включают:

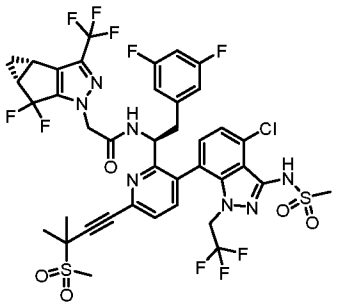

,

,

,


и или их фармацевтически приемлемые соли.

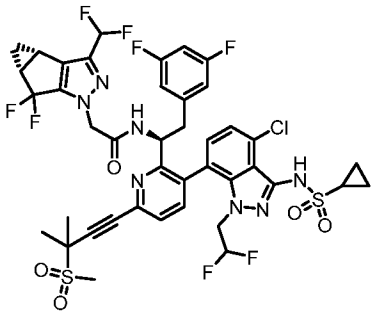
В некоторых вариантах реализации ингибиторы капсида выбраны из:

 и  или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации ингибитор капсида представляет собой:

 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации ингибитор капсида представляет собой:

 или его фармацевтически приемлемую соль.

Иммуностимуляторы

Примеры иммуностимуляторов включают модуляторы толл-подобных рецепторов, в частности tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 и tlr13; модуляторы белка запрограммированной гибели клеток 1 (Pd-1); модуляторы лиганда программируемой гибели клеток 1 (Pd-L1); агонисты IL-15; ДермаВир; интерлейкин-7; плаквенил (гидроксихлорохин); пролейкин (альдеслейкин, IL-2); интерферон-альфа; интерферон-альфа-2b; интерферон-альфа-n3; пегилированный интерферон-альфа; интерферон-гамма; гидроксимочевина; микофенолата мофетил (MPA) и ее сложноэфирное производное микофенолата мофетил (ММФ); рибавирин; ринтатолимод, полимер полиэтиленимина (PEI); гепон; ринтатолимод; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, интерлейкин-15/белок слияния Fc, нормферон, пегинтерферон-

альфа-2a, пегинтерферон-альфа-2b, рекомбинантный интерлейкин-15, RPI-MN, GS-9620 и IR-103.

В некоторых вариантах реализации примеры иммуностимуляторов включают модуляторы толл-подобных рецепторов, в частности tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 и tlr13; модуляторы белка запрограммированной гибели клеток 1 (Pd-1); модуляторы лиганда программируемой смерти клетки 1 (Pd-L1); агонисты IL-15; ДермаВир; интерлейкин-7; плаквенил (гидроксихлорохин); пролейкин (альдеслейкин, IL-2); интерферон-альфа; интерферон-альфа-2b; интерферон-альфа-n3; пегилированный интерферон-альфа; интерферон-гамма; гидроксимочевина; микофенолата мофетил (MPA) и ее сложноэфирное производное микофенолата мофетил (ММФ); рибавирин; ринтатолимод, полимер полиэтиленимина (PEI); гепон; ринтатолимод; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, интерлейкин-15/белок слияния Fc, нормферон, пегинтерферон-альфа-2a, пегинтерферон-альфа-2b, рекомбинантный интерлейкин-15, RPI-MN, GS-9620, модуляторы STING, модуляторы RIG-I, модуляторы NOD2 и IR-103.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

Примеры ингибиторов PI3K включают иделалисиб, алпелисиб, бупарлисиб, CAI оротат, копанлисиб, дувелисиб, гедатолисиб, нератиниб, панулисиб, перифосин, пиктилисиб, пиларалисиб, пуквитиниба мезилат, ригосертиб, ригосертиб натрия, сонолисиб, таселисиб, АМГ-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, млN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 и ZSTK-474.

Антагонисты альфа-4/бета-7

Примеры антагонистов интегрина альфа-4/бета-7 включают PTG-100, TRK-170, абрилумаб, этролизумаб, каротеграст метил и ведолизумаб.

Антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки

Примеры антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков включают DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab, bnABs (нейтрализующее антитело широкого спектра действия ВИЧ-1), BMS-936559, TMB-360 и те, которые нацелены на gp120 или gp41 ВИЧ, молекулы, вовлекающие антитела, нацеленные на ВИЧ, моноклональные анитела против CD63,

анти-GB вирус С антитела, биспецифические антитела против GP120/CD4, CCR5, однодоменные антитела против nef, антитело против Rev, полученные от верблюдовых антитела против CD18, полученные от верблюдовых антитела против ICAM-1, DCVax-001, антитела, нацеленные на gp140, терапевтические антитела на основе gp41 ВИЧ, человеческие рекомбинатные mAbs (PGT-121), ибализумаб, Immuglo, MB-66.

Примеры антител, нацеленных на ВИЧ таким путем, включают бавитуксимаб, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ипилимумаб), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-ВИЧMAB080-00-AB, МГD-014 и VRC07.

В некоторых вариантах реализации примеры антител, нацеленных на ВИЧ, таким путем включают бавитуксимаб, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC60, 10-1074, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (ипилимумаб), DH511, N6, VRC01 PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8v4, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, MGD -014 и VRC07. Пример биспецифического антитела ВИЧ включает MGD014.

Усилители фармакокинетики

Примеры усилителей фармакокинетики включают кобицистат и ритонавир.

Дополнительные терапевтические агенты

Примеры дополнительных терапевтических агентов включают соединения, раскрытые в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) и WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Вакцины против ВИЧ

Примеры вакцин против ВИЧ включают пептидные вакцины, вакцины рекомбинантных субъединиц белка, живые векторные вакцины, ДНК-вакцины, CD4-производные пептидные вакцины, комбинации вакцин, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV

(vCP1521)/ AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцину мономерного gp120 ВИЧ-1 подтип C, Ремун, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, мультикладную ДНК рекомбинантного аденовируса-5 (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, вакцину ВИЧ-TriMix-мРНК, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, адъювантные вакцины poly-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, rVSVIN ВИЧ-1 gag вакцину, SeV-Gag вакцину, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mrag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, вакцину Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 и вакцины на основе вирусоподобных частиц, в частности псевдовирионную вакцину, CombiVICHvac, вакцину слияния LFn-p24 B/C, ДНК-вакцину на основе GTU, ДНК-вакцину gag/pol/nef/env ВИЧ, вакцину против TAT ВИЧ, конъюгатные полипептидные вакцины, вакцины на основе дендритных клеток, ДНК-вакцину на основе gag, GI-2010, вакцину gp41 ВИЧ-1, вакцину ВИЧ (адъювант PIKA), гибридные пептидные вакцины эпитоп I i-key/MHC класс II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, мультикладную вакцину Env, вакцину MVA, Pennvax-GP, gag вакцину против ВИЧ на основе HCMV-вектора, лишенного pp71, рекомбинантную пептидную вакцину (против инфекции ВИЧ), NCI, вакцину rgp160 ВИЧ, вакцину RNActive HIV, SCB-703, вакцину Tat Oyi, TBC-M4, терапевтическую вакцину против ВИЧ , UBI HIVgp120, Vacc-4x + ромидепсин, вакцину на основе вариантного полипептида gp120, вакцину rAd5 gag-pol env A/B/C.

В некоторых вариантах реализации примеры вакцин против ВИЧ включают пептидные вакцины, вакцины рекомбинантных субъединиц белка, живые векторные вакцины, ДНК-вакцины, CD4-производные пептидные вакцины, комбинации вакцин, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/ AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцину мономерного gp120 ВИЧ-1 подтип C, Ремун, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, мультикладную ДНК рекомбинантного аденовируса-5 (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, вакцину ВИЧ-TriMix-мРНК, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, адъювантные вакцины poly-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, gag вакцину rVSVIN ВИЧ-1, SeV-Gag вакцину, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2,

NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mgag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, вакцину Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 и вакцины на основе вирусоподобных частиц, в частности псевдовирионную вакцину CombiVICHvac, вакцину слияния LFn-p24 B/C, ДНК-вакцину на основе GTU, ДНК-вакцину gag/pol/nef/env ВИЧ, вакцину против TAT ВИЧ, конъюгатные полипептидные вакцины, вакцины на основе дендритных клеток, ДНК-вакцину на основе gag, GI-2010, вакцину gp41 ВИЧ-1, вакцину против ВИЧ (адъювант PIKA), гибридные пептидные вакцины эпитоп I i-key/MHC класс II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, мультикладную вакцину Env, вакцину MVA, Pennvax-GP, gag вакцину против ВИЧ на основе HCMV-вектора, лишенного pp71, рекомбинантную пептидную вакцину (против инфекции ВИЧ), NCI, вакцину rgp160 ВИЧ, вакцину RNActive HIV, SCB-703, вакцину Tat Oyi, TBC-M4, терапевтическую вакцину против ВИЧ, UBI HIV gp120, Vacc-4x + ромидепсин, вакцину на основе вариантного полипептида gp120, вакцину rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI и MVA.HTI.

Комбинированная терапия против ВИЧ

В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF +FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); адефовира; адефовира дипивоксила; кобицистата; эмтрицитабина; тенофовира; тенофовира дизопроксила; тенофовира дизопроксила фумарата; тенофовира алафенамида; тенофовира алафенамида гемифумарата; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир, и ламивудин); долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ралтегравира; ралтегравира и ламивудина; маравирока; энфувиртида; ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир); COMBIVIR® (зидовудин

и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавир сульфат и ламивудин; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавир сульфат, зидовудин, и ламивудин; ABC+AZT+3TC); рилпивирина; рилпивирина гидрохлорида; атазанавира сульфата и кобицистата; атазанавира и кобицистата; дарунавира и кобицистата; атазанавира; атазанавира сульфата; долутегравира; элвитегравира; ритонавира; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира; ламивудина; проластина; фосампренавира; фосампренавира кальция эфавиренза; этравирина; нелфинавира; нелфинавира мезилата; интерферона; диданозина; ставудина; индинавира; индинавира сульфата; тенофовира и ламивудина; зидовудина; невирапина; саквинавира; саквинавира мезилата; алдеслейкина; залцитабина; типранавира; ампренавира; делавирдина; делавирдина мезилата; Radha-108 (рецептол); ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; эфавиренза, ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; фосфазида; ламивудина, невирапина и зидовудина; абакавира; и абакавира сульфата.

Специалистам в данной области техники должно быть ясно, что дополнительные терапевтические агенты, приведенные выше, могут входить более чем в один из классов, приведенных выше. Конкретные классы не предназначены для ограничения функционального действия соединений, приведенных в указанных классах.

В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В другом варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и усилителем фармакокинетики. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены по меньшей мере с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и усилителем фармакокинетики. В другом варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены

с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с абакавира сульфатом, биктегравиром, тенофовиром, тенофовира дизопроксилом, тенофовира дизопроксила фумаратом, тенофовира дизопроксила гемифумаратом, тенофовира алафенамидом или тенофовира алафенамида гемифумаратом.

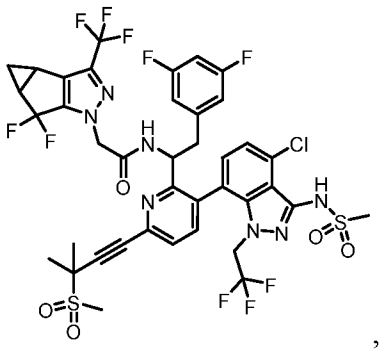
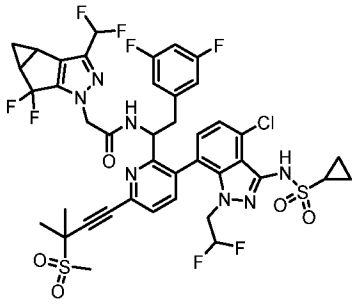
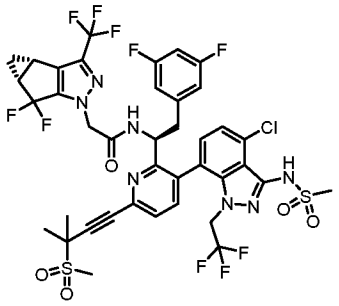
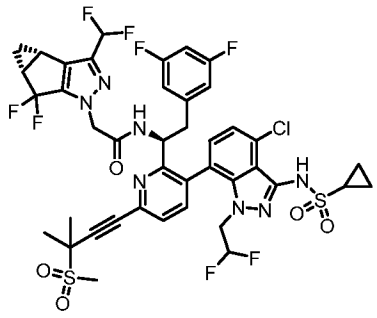
В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с тенофовиром, тенофовира дизопроксилом, тенофовира дизопроксила фумаратом, тенофовира алафенамидом или тенофовира алафенамида гемифумаратом.

В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из абакавира сульфата, биктегравира, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и второго дополнительного терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

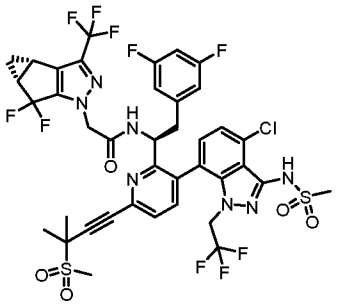
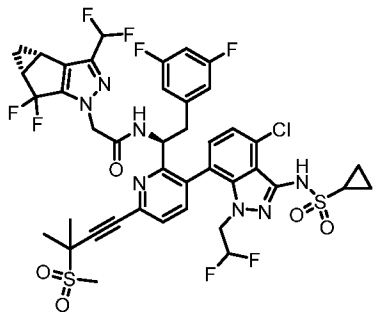
В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем указанный второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с ингибитором (ингибиторами) капсида (например, ингибиторы полимеризации капсида и/или соединения, разрушающие капсид).

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с ингибитором капсида (в количестве от примерно 10 до примерно 1000 мг), выбранным из:

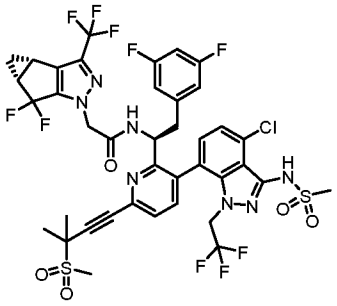

,

,


и или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с ингибитором капсида, выбранным из:

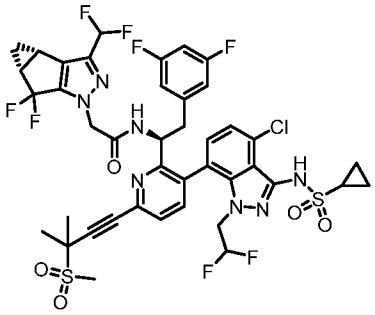

и

,

или их фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с:


или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с:



или его фармацевтически приемлемой солью.

Соединение, раскрытое в настоящем описании (например, любое соединение формулы (I)), может быть объединено с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в любой дозировке соединения формулы (I) (например, от 1 мг до 1000 мг соединения).

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с 5-30 мг тенофовира алафенамида в форме тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, или любой соли сольватной формы тенофовира алафенамида. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с 5-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 или 10-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и 200 мг эмтрицитабина. Соединение в соответствии с настоящим описанием (например, соединение формулы (I)) может быть объединено с агентами, представленными в настоящем описании, в любой дозировке

соединения (например, от 1 мг до 1000 мг соединения), такой же, как если бы каждая комбинация дозировок была приведена определенно и индивидуально.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с 200-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 или 250-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, или тенофовира дизопроксила и 200 мг эмтрицитабина. Соединение в соответствии с настоящим описанием (например, соединение формулы (I)) может быть объединено с агентами, представленными в настоящем описании, в любой дозировке соединения (например, от 1 мг до 1000 мг соединения), такой же, как если бы каждая комбинация дозировок была приведена определенно и индивидуально.

В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором ВИЧ и ингибитором интегразы. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемая соль объединены с GS-9131 и биктегравиром.

В одном из вариантов реализации предложены наборы, содержащие соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя, или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами.

Комбинированная терапия с противозачаточными средствами (контрацептивами)

Терапевтические агенты, применяемые в качестве противозачаточных средств (контрацептивов) включают ципротерона ацетат, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, эстрадиола валерат, этинилэстрадиол, этинодиол, этоногестрел, левомефолат, левоноргестрел, линестренол, медроксипрогестерона ацетат, местранол, мифепристон, мизопростол, номегестрола ацетат, норелгестромин, норэтистерон, норетинодрел,

норгестимат, ормелоксифен, сегэстерсона ацетат, улипристала ацетат и любые их комбинации.

Генная терапия и клеточная терапия

Генная терапия и клеточная терапия, включая генетическую модификацию для сайленсинга гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения инфицированных клеток; инфузию иммунных клеток, разработанных для замены большей части собственной иммуной системы пациента для усиления имунного ответа на инфицированные клетки, или активацию собственной иммуной системы пациента для уничтожения инфицированных клеткок, или обнаружение и уничтожение инфицированных клеткок; генетические подходы для модифицирования клеточной активности с целью дополнительного изменения эндогенной иммунологической отвечаемости против инфекции.

Примеры терапии дендритными клетками включают AGS-004.

Редакторы гена

Система редактирования генома, выбрана из группы, состоящей из: системы CRISPR/Cas9, системы нуклеазы белкового домена «цинковые пальцы», системы TALEN, системы хоминг-эндонуклеаз и системы мегануклеазы.

Примеры систем CRISPR/Cas9, нацеленных на ВИЧ, включают EBT101.

Клеточная терапия CAR-T

Для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR) создают популяцию эффекторных клеток иммунного ответа, причем указанный CAR содержит антигенсвязывающий домен ВИЧ. Антиген ВИЧ включает белок оболочки ВИЧ или его часть, gp120 или его часть, сайт связывания CD4 на gp120, индуцируемый CD4 сайт связывания на gp120, N-гликан на gp120, V2 gp120, проксимальную область мембраны на gp41. Эффекторная клетка иммунного ответа представляет собой Т-клетку или НК-клетку. В некоторых вариантах реализации Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку, CD8+ Т-клетку или их комбинацию.

Примеры CAR-T против ВИЧ включают VC-CAR-T.

Клеточная терапия TCR-T

Для таргетирования производимых ВИЧ пептидов, присутствующих на поверхности инфицированных вирусом клеток, конструируют клетки TCR-T.

Некоторые варианты реализации способов, раскрытых в настоящем описании, исключают введение усилителя фармакокинетики. Например, в некоторых способах, раскрытых в настоящем описании, субъекту не вводят усилитель фармакокинетики, в частности кобицистат или ритонавир, в ходе лечения соединением, раскрытым в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой солью. Таким образом, в некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту, причем указанное лечение не включает введение усилителя фармакокинетики. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), который включает введение терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли один раз в сутки нуждающемуся в этом субъекту, причем указанное лечение не включает введение усилителя фармакокинетики.

В настоящем описании также предложены все промежуточные соединения P, S, A и I, описанные ниже в разделе Примеры.

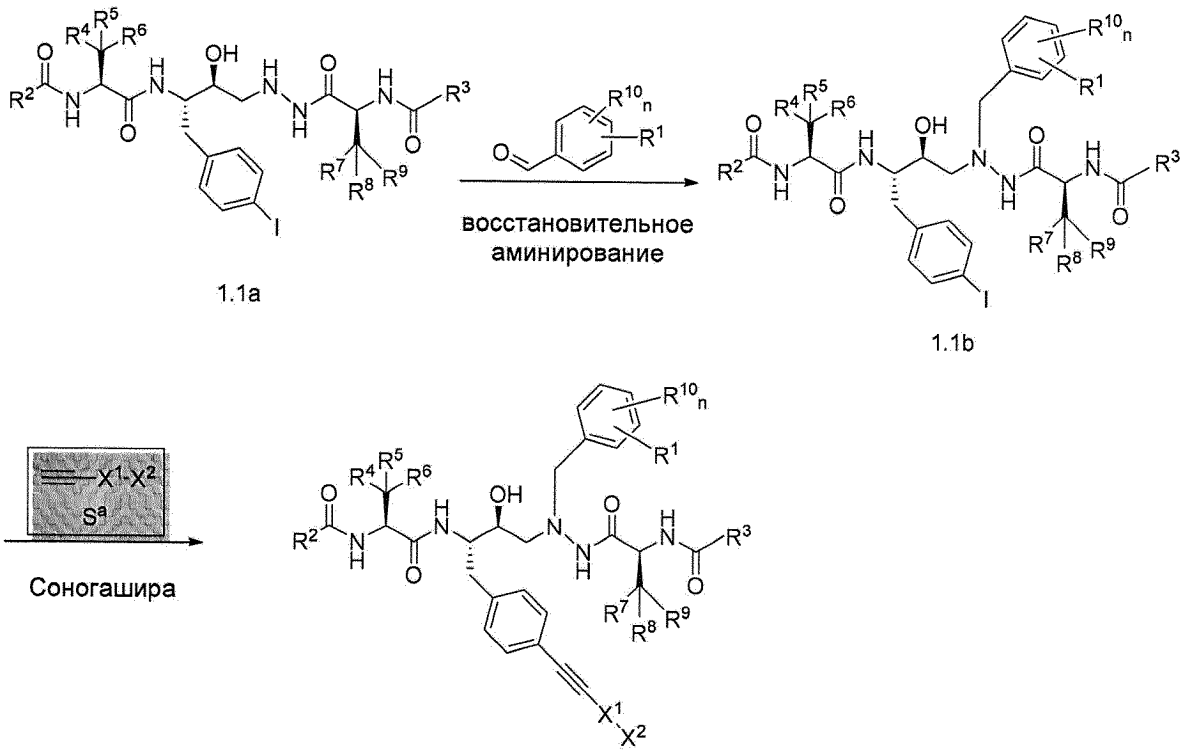
ПРИМЕРЫ

Способы получения новых соединений, описанных в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области техники с учетом подходящих методик, описываемых, например, в схемах реакций и примерах ниже.

В разделах 1.1–1.8 приведены иллюстративные схемы синтеза для получения (assembling) соединений формулы I. В разделах 2.1–2.4 представлено получение Промежуточного соединения I, Промежуточного соединения P, Промежуточного соединения S и Промежуточного соединения A, применяемых в настоящем описании. В разделе 3 приведены иллюстративные синтезы и соединения. В разделе 4 представлена биологическая активность.

1. Общие схемы

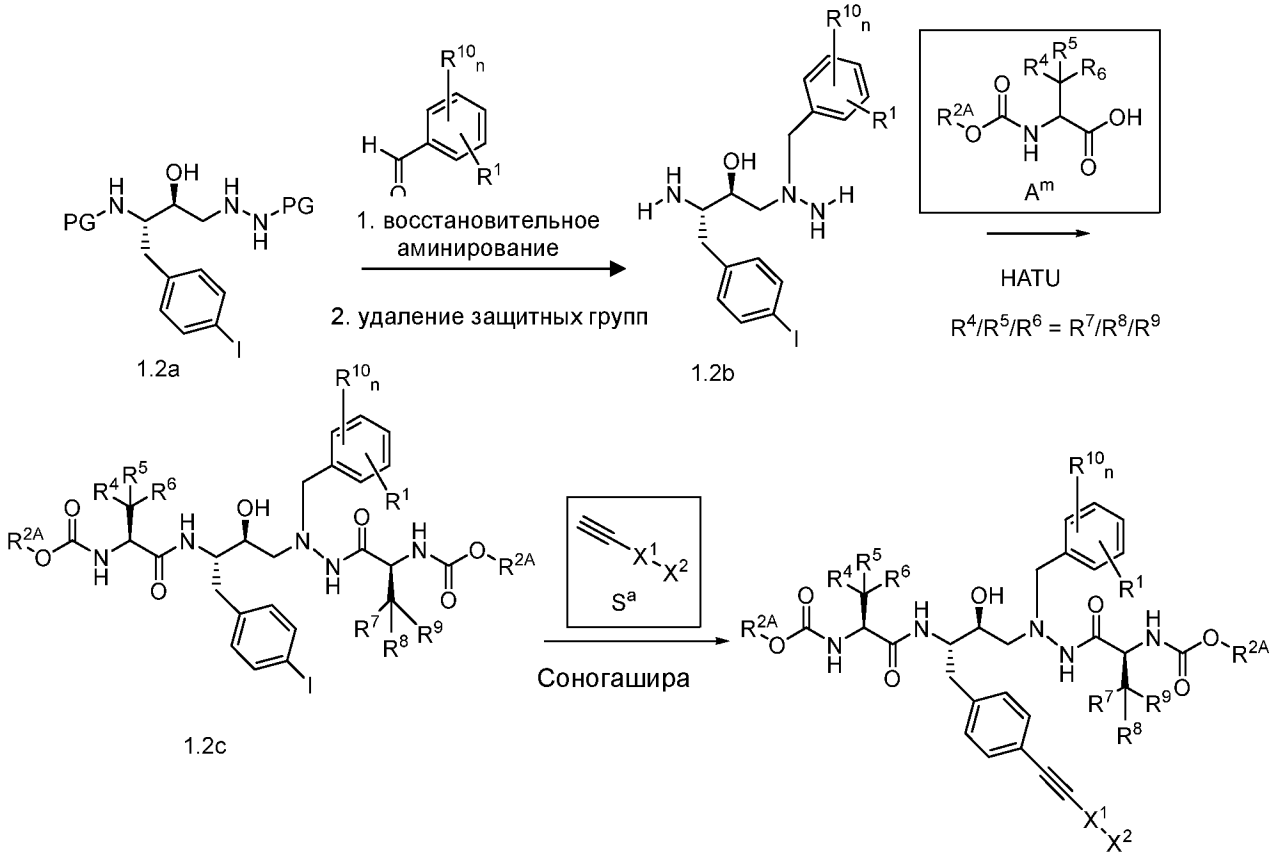
СХЕМА 1.1



На схеме 1.1 представлен общий синтез соединения в рамках формулы I, начиная с восстановительного аминирования соединения 1.1a замещенным бензальдегидом (Промежуточным соединением P). Восстановительное аминирование может быть осуществлено, например, с помощью цианоборогидридного реагента, такого как цианоборогидрид натрия. Далее проводят катализируемое металлом сочетание, такое как сочетание Соногаширы или Сузуки. Сочетание Соногаширы соединения 1.1b с алкинильным Промежуточным соединением S^a позволяет получить соединение формулы I.

Соединения согласно примерам 1-130, 219 и 224-245 получали с помощью указанной общей стратегии (путем восстановительного аминирования соответствующего Промежуточного соединения P соответствующим Промежуточным соединением I, представляющим собой органогалогенидный пептид (organohalide peptide), с последующим сочетанием Соногаширы с соответствующим Промежуточным соединением S). В примере 1 приведены иллюстративные условия реакций и реагенты, подходящие для получения соединения формулы I согласно схеме 1.1.

СХЕМА 1.2

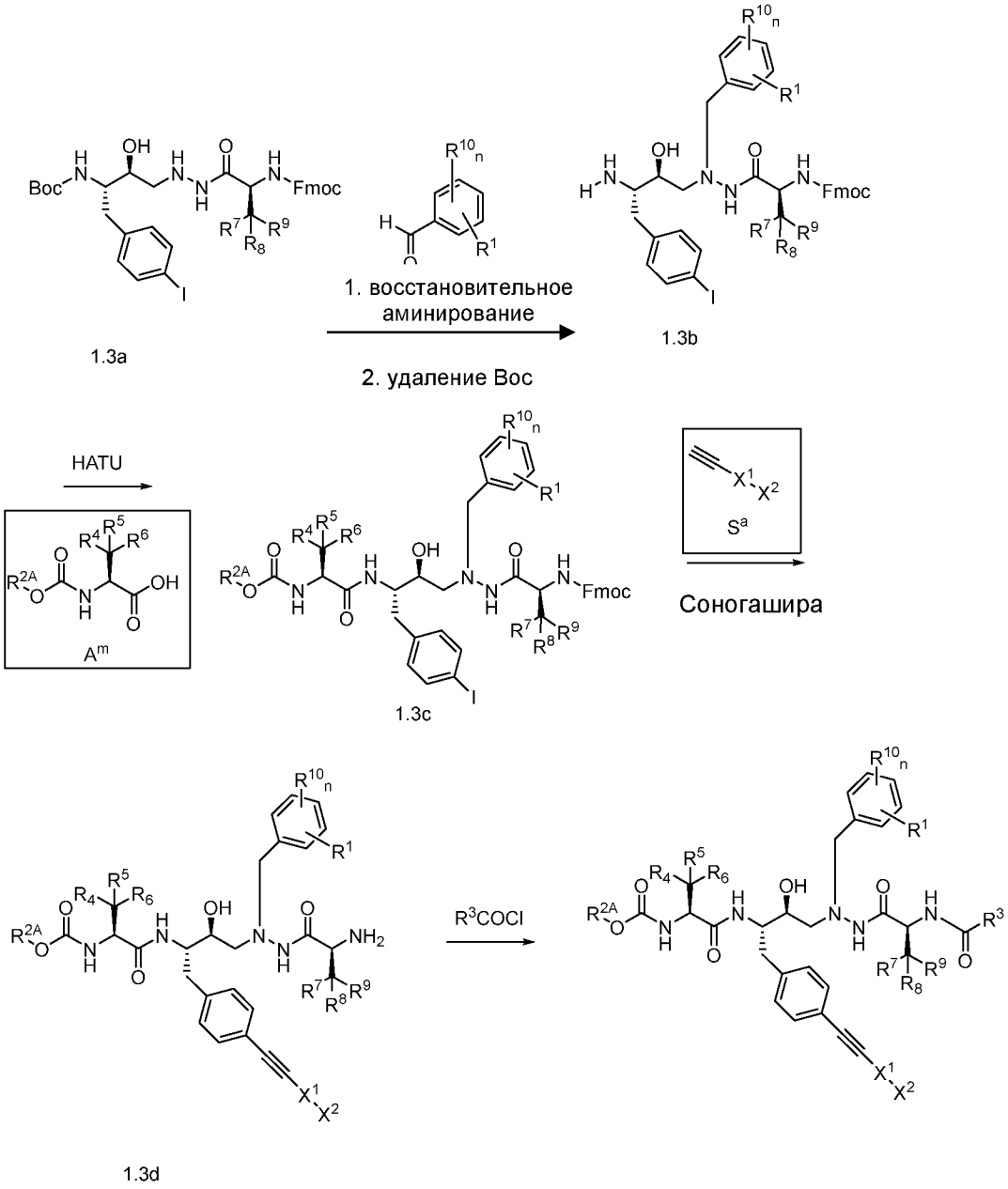


На схеме 1.2 представлен общий синтез соединения в рамках формулы I с применением восстановительного аминирования соединения 1.2a, представляющего собой защищенный аминогидразинилиодфенилбутанол. Иллюстративные защитные группы (PG) для соединения 1.2a включают *трет*-бутилкарбонильную (BOC) защитную группу и флуоренилметилоксикарбонил (FMOC). Восстановительное аминирование соединения 1.2a Промежуточным соединением P, представляющим собой замещенный бензальдегид, позволяет получить соединение 1.2b после удаления защитных групп. Восстановительное аминирование может быть осуществлено в качестве неограничивающего примера с помощью цианоборогидрида натрия. HATU-сочетание соединения 1.2b с аминокислотным Промежуточным соединением A^m позволяет получить соединение 1.2c. Сочетание Соногаширы соединения 1.2c с алкиновым Промежуточным соединением S^a позволяет получить соединение формулы I.

Соединения согласно примерам 133-180 и 220 получали с помощью указанной общей стратегии (путем восстановительного аминирования соответствующего Промежуточного соединения P аминогидразинилиодфенилбутанолом с последующим

HATU-сочетанием с Промежуточным соединением A^m, после чего следовало сочетание Соногаширы с алкинильным Промежуточным соединением S^a). В примере 133 приведены иллюстративные условия реакций и реагенты, подходящие для получения соединения формулы I согласно схеме 1.2.

СХЕМА 1.3

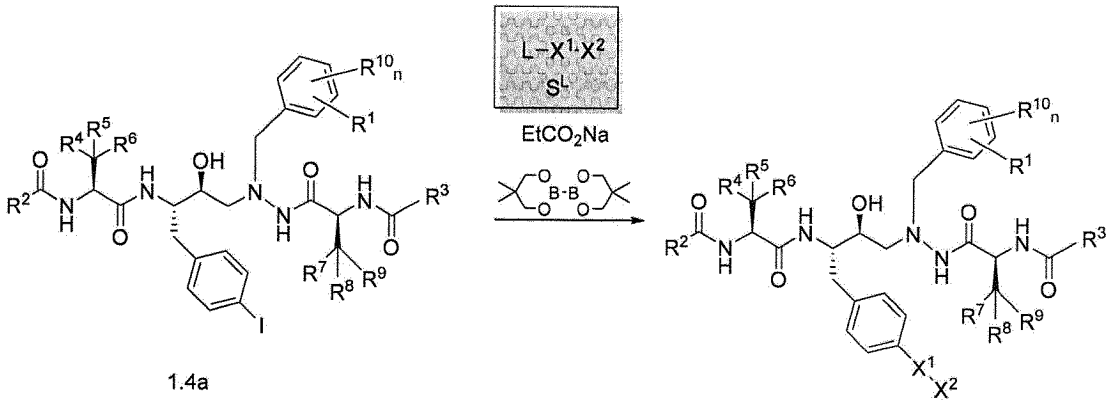


На схеме 1.3 представлен общий синтез соединения в рамках формулы I, начиная с восстановительного аминирования защищенного органогалогенидного соединения 1.3a бензальдегидным Промежуточным соединением P и удаления группы Boc с получением соединения 1.3b. Восстановительное аминирование может быть осуществлено в качестве

неограничивающего примера с помощью цианоборогидрида натрия. Удаление группы Boc может быть осуществлено в качестве неограничивающих примеров с помощью трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты. HATU-сочетание соединения 1.3b с аминокислотным Промежуточным соединением A^m позволяет получить промежуточный пептид 1.3c. Сочетание Соногаширы указанного промежуточного пептида 1.3c и алкинильного Промежуточного соединения S позволяет получить промежуточное соединение 1.3d. Последующая реакция соединения 1.3d с ацилхлоридом позволяет получить соединение формулы I.

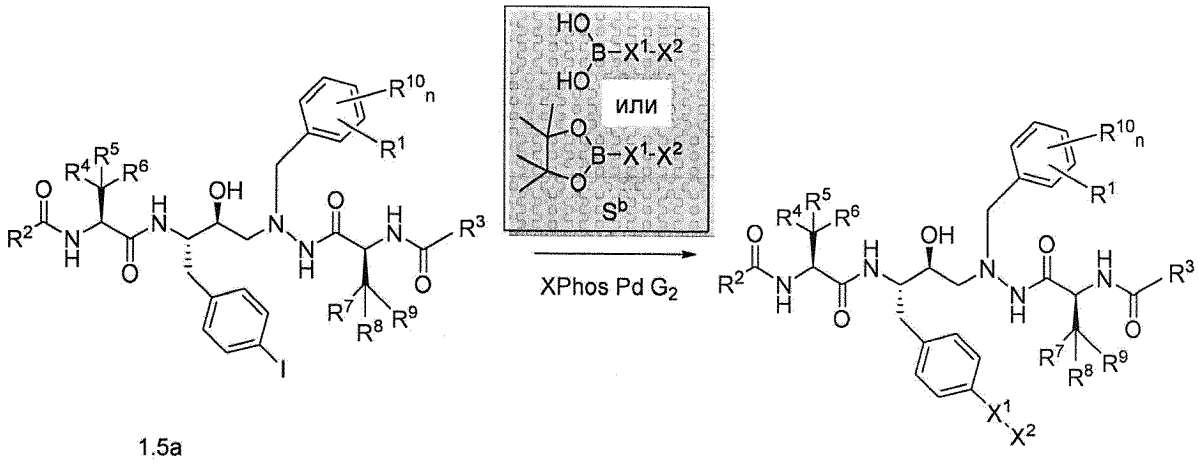
Соединения согласно примерам 183-186 получали с помощью указанной общей стратегии. В примере 183 приведены иллюстративные условия реакций и реагенты, подходящие для получения соединения согласно настоящему изобретению согласно схеме 1.3.

СХЕМА 1.4



Группа X^1 может быть внедрена непосредственно в галогенфенил, как представлено на схеме 1.4. В указанном примере органогалогенидное Промежуточное соединение S^L (представленное выше, где L представляет собой иод, бром или хлор) связывают с соединением 1.4a с помощью реакции борилирования/Сузуки. Соединения согласно примерам 188-201 получали с применением методики, представленной на схеме 1.4. Иллюстративные условия реакции содержатся в примере 188.

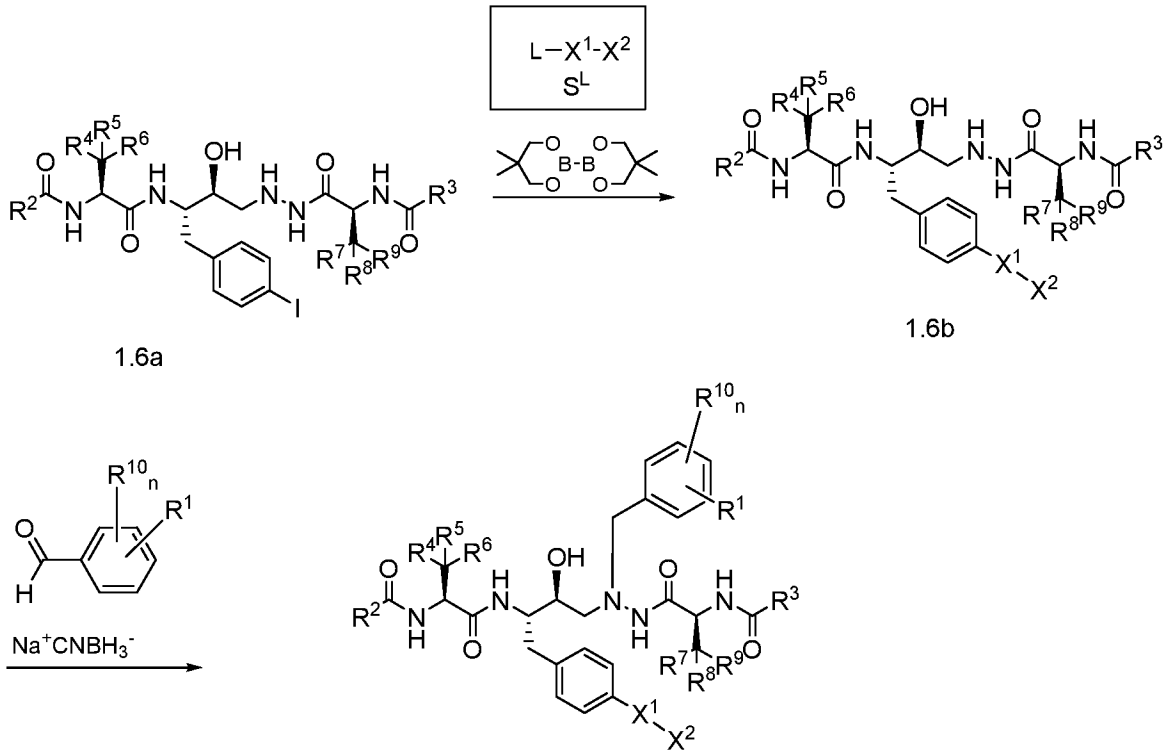
СХЕМА 1.5



1.5a

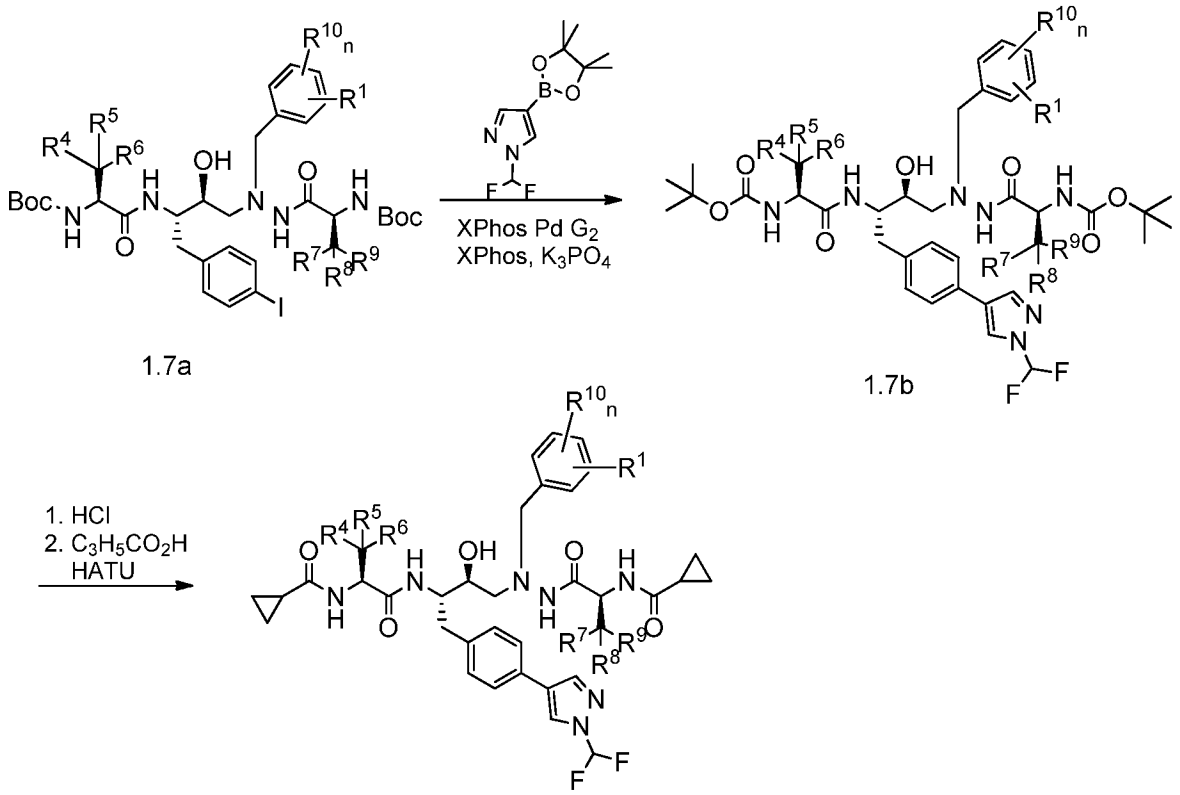
В качестве альтернативы группа X^1 может быть внедрена путем катализируемого металлом сочетания бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты (Промежуточного соединения S^b) с соединением 1.5a. Указанную реакцию проводят с помощью XPhos Pd G_2. Xphos также известен как XPhos и представляет собой 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил. Pd G_2 представляет собой хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладий(II). Соединения согласно примерам 202-211 и 218 получали согласно схеме 1.5. В примере 202 приведены иллюстративные условия реакции для указанного превращения.

СХЕМА 1.6



Соединение согласно примеру 212 получали согласно схеме 1.6. В примере 212 приведены иллюстративные условия реакций для превращений согласно схеме 1.6.

СХЕМА 1.7

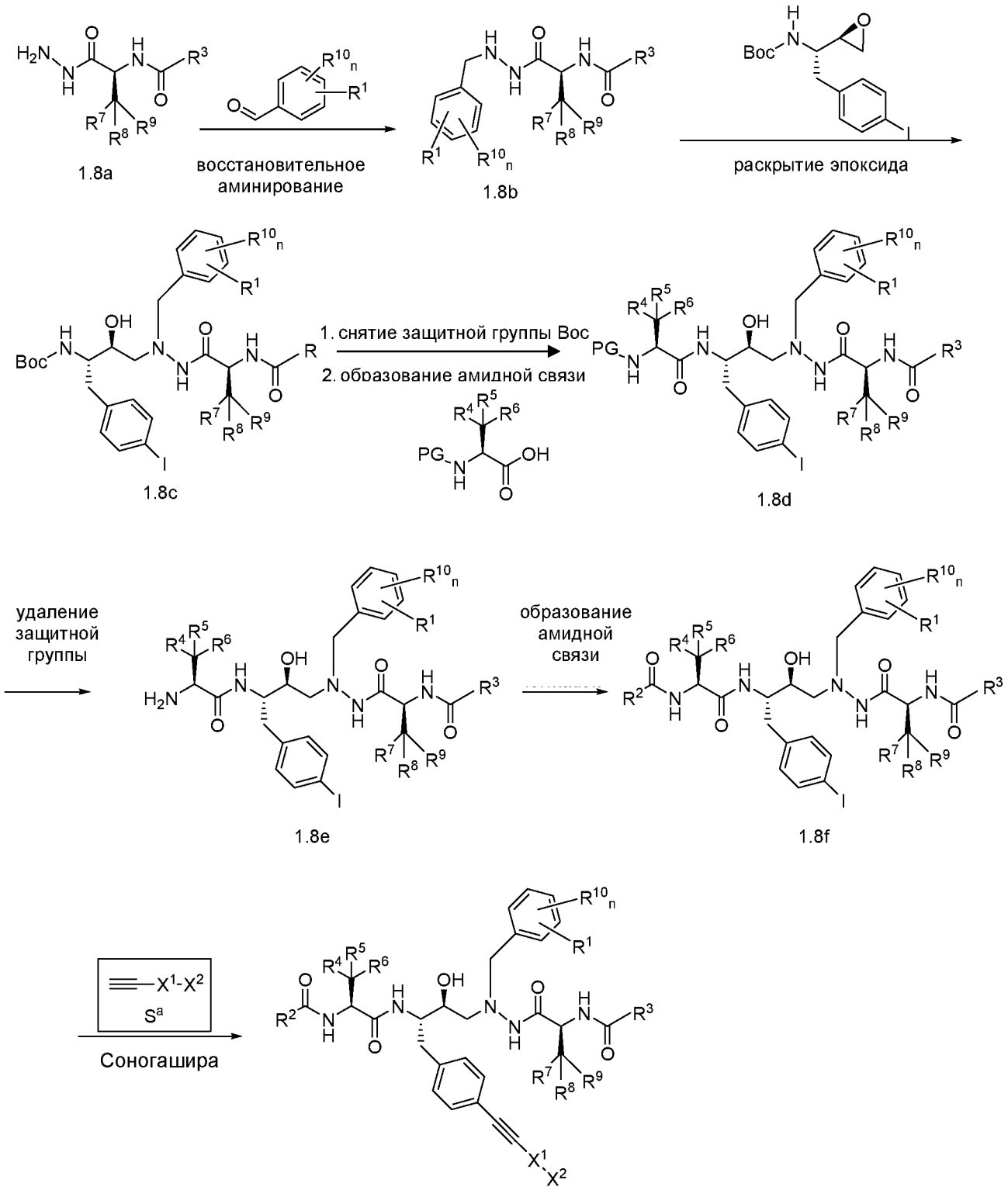


1.7a

1.7b

На схеме 1.7 представлен пример кросс-сочетания Сузуки с последующим снятием защитных групп Boc и образованием амидных связей. Иллюстративные условия реакций можно найти в примере 213. В примерах 214-217 представлено внедрение различных групп R^2 и R^3 с применением той же общей стратегии и соответствующего хлорангидрида кислоты.

СХЕМА 1.8



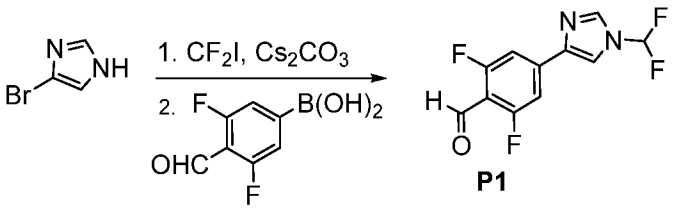
На схеме 1.8 представлен общий синтез соединения в рамках формулы I, начиная с восстановительного аминирования соединения 1.8a замещенным бензальдегидом

(Промежуточным соединением P). Восстановительное аминирование соединения 1.8a Промежуточным соединением P, представляющим собой замещенный бензальдегид, позволяет получить соединение 1.8b. Восстановительное аминирование может быть осуществлено в качестве неограничивающего примера с помощью цианоборогидрида натрия. Последующее раскрытие эпоксидного кольца *трет*-бутил-((S)-2-(4-иодфенил)-1-((R)-оксиран-2-ил)этил)карбамата позволяет получить соединение 1.8c. Последующее удаление группы Boc с последующим образованием амидной связи позволяет получить соединение 1.8d. Удаление группы Boc может быть осуществлено в качестве неограничивающих примеров с помощью трифторуксусной кислоты или хлористоводородной кислоты. Образование амидной связи может быть осуществлено в качестве неограничивающего примера с помощью карбоновой кислоты и реагента, такого как HATU. Последующее удаление защитной группы позволяет получить соединение 1.8e. Последующее образование амидной связи позволяет получить соединение 1.8f. Образование амидной связи может быть осуществлено в качестве неограничивающего примера с помощью карбоновой кислоты и реагента, такого как HATU. Далее может быть выполнено катализируемое металлом сочетание, такое как сочетание Соногаширы или Сузуки. Сочетание Соногаширы соединения 1.8d с алкинильным Промежуточным соединением S^a позволяет получить соединение формулы I.

Соединения согласно примерам 221-223 получали с помощью указанной общей стратегии.

2. Синтез Промежуточных соединений

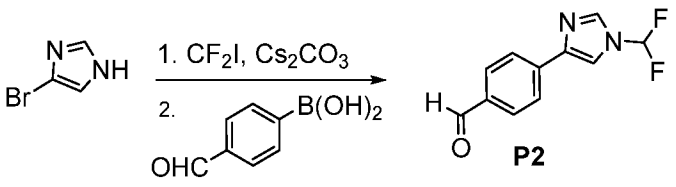
2.1 СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ P



P1

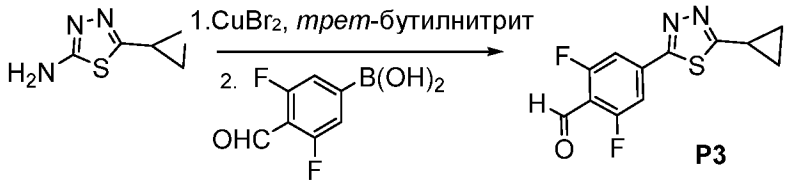
4-(1-(Дифторметил)-1H-имидазол-4-ил)-2,6-дифторбензальдегид (P1). Суспензию 4-бром-1H-имидазола (1 г, 6,8 ммоль), карбоната цезия (44430 мг, 136,36 ммоль) и дифториодметана (10% масс. в ТГФ, 20 мл, 10,62 ммоль) в герметично закрываемом

сосуде емкостью 75 мл нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем фильтровали через целит. Отфильтрованный осадок промывали посредством EtOAc. Фильтрат промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и осторожно концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (17-47% EtOAc/Hex) с получением 1,3 г смеси региоизомеров. Указанную смесь объединяли с 3,5-дифтор-4-формилфенилбороновой кислотой (1,6 г, 8,58 ммоль), XPhos Pd G2 (0,4 г, 0,26 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенилом (0,12 г, 0,26 ммоль), ортофосфатом калия (2 М, 3,3 мл) в диоксане (11 мл) и дегазировали аргоном в течение 10 мин, после чего нагревали при 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли посредством EtOAc и дважды промывали солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (23-92% EtOAc/Hex) с получением желаемого изомера **P1.** МС (ИЭР) m/z 259,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,32 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,16 (t, J = 60,8 Гц, 1H).



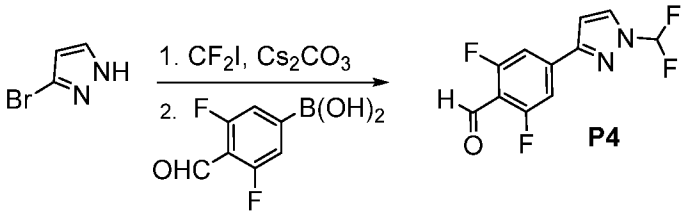
P2

4-(1-(Дифторметил)-1H-имидазол-4-ил)бензальдегид (P2). Указанное в заголовке соединение **P2** получали согласно способу, приведенному для синтеза промежуточного соединения **P1**, но с применением (4-формилфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР) m/z 223,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,02 (s, 1H), 8,01 - 7,89 (m, 5H), 7,62 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 60,9 Гц, 1H).



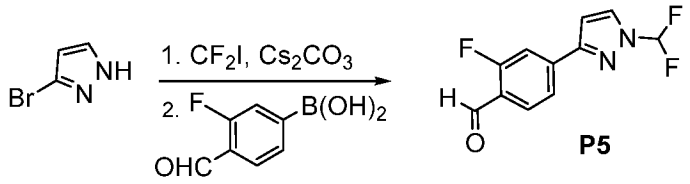
P3

4-(5-Циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензальдегид (P3). К гетерогенному раствору бромида меди (II) (3,8 г, 17 ммоль) и *трет*-бутилнитрита (2,53 мл, 21,25 ммоль) в MeCN (78 мл) в трехгорлой колбе, снабженной якорем магнитной мешалки и боковым отводом (side arm inlet), в атмосфере аргона медленно вследствие экзотермичности реакции добавляли 5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2 г, 14,16 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционную смесь гасили 78 мл насыщенного раствора NH4CI (вод.) и подвергали экстракции диэтиловым эфиром, и органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10-50% EtOAc/Hex). Полученный продукт (0,28 г, 1,34 ммоль) объединяли с 3,5-дифтор-4-формилфенилбороновой кислотой (0,5 г, 2,69 ммоль), XPhos Pd G2 (0,15 г, 0,09 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенилом (45,06 мг, 0,09 ммоль), ортофосфатом калия (2 М, 1,34 мл) в диоксане (4,9 мл) и дегазировали аргоном в течение 10 мин, после чего нагревали при 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли посредством EtOAc и дважды промывали солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (21-100% EtOAc/Hex) с получением желаемого изомера **P3**. МС (ИЭР) m/z 267,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,37 (s, 1H), 7,56 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 5,30 (d, J = 0,7 Гц, 0H), 2,47 (dt, J = 8,1, 3,7 Гц, 1H), 1,55 (s, 5H), 1,33 (dd, J = 8,3, 4,1 Гц, 2H), 1,26 (d, J = 4,4 Гц, 5H), 0,92 - 0,79 (m, 2H).

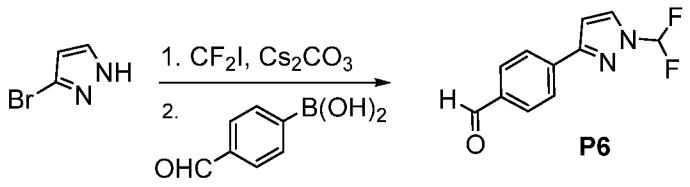


Синтез 4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензальдегида (P4) В сосуде емкостью 150 мл, предназначенном для работы под давлением, суспензию 3-бром-1H-пиразола (8 г, 54,43 ммоль), карбоната цезия (53,2 г, 163,29 ммоль) и дифториодметана (10% масс. в ТГФ, 200 мл, 106,23 ммоль) нагревали при 45°C в течение ночи.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем фильтровали через целит. Отфильтрованный осадок промывали посредством Et_2O (3 x 150 мл). Фильтрат промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и осторожно концентрировали (температура бани 20 °C, вакуум 100 мбар) с получением ~17 г региоизомеров и все еще присутствовавшего растворителя в отношении 1,5:1. Указанное неочищенное вещество объединяли с 3,5-дифтор-4-формилфенилбороновой кислотой (12,65 г, 68,03 ммоль), ацетатом палладия (0,31 г, 1,381 ммоль), бутилди-1-адамантилфосфином (1,171 г, 3,265 ммоль) и карбонатом калия (22,80 г, 164,96 ммоль) в диоксане (150 мл) и воде (50 мл), полученную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, после чего нагревали при 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли посредством EtOAc и дважды промывали солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5-15% EtOAc/Hex). Смешанные фракции перекристаллизовывали (5:1 Hex/EtOAc) с получением объединенного чистого продукта **P4**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,35 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 7,24 (t, J = 60,5 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 2,8 Гц, 1H).

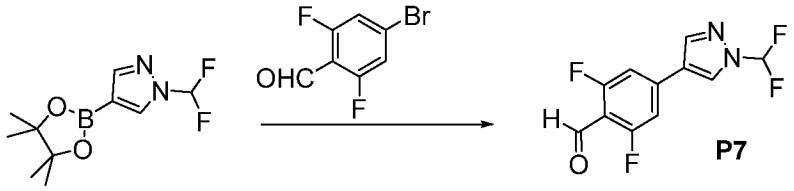


Синтез 4-(1-(дифторметил)-1H-празол-3-ил)-2-фторбензальдегида (P5). Указанное в заголовке соединение **P5** получали согласно способу, приведенному для синтеза промежуточного соединения **P4**, но с применением (3-фтор-4-формилфенил)бороновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,41 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,0, 7,1 Гц, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,50 – 7,34 (m, 2H), 6,55 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H).

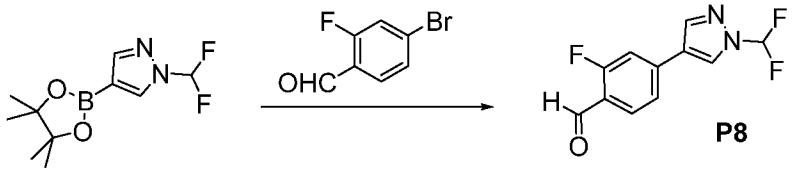


Синтез 4-(1-(дифторметил)-1H-празол-3-ил)бензальдегида (P6). Указанное в заголовке соединение **P6** получали согласно способу, приведенному для синтеза

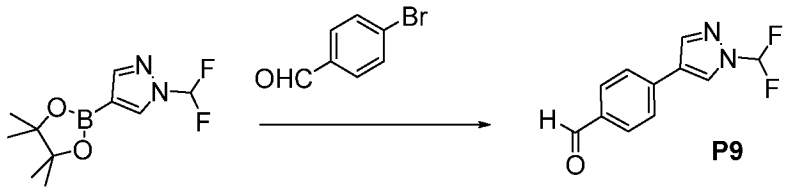
промежуточного соединения **P4**, но с применением (4-формилфенил)бороновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,05 (s, 1H), 8,03 – 7,93 (m, 4H), 7,90 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 6,85 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H).



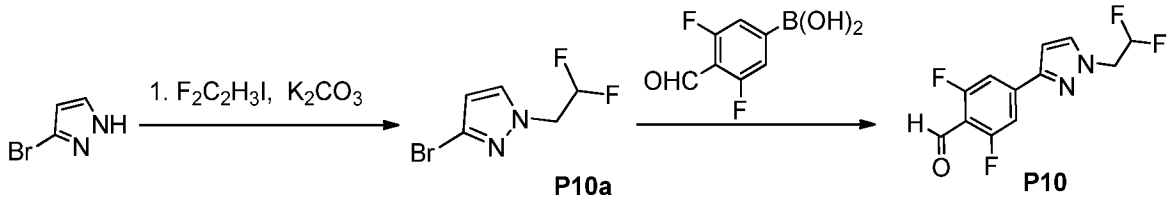
Синтез 4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензальдегида (P7). Суспензию 1-дифторметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,47 г, 6,03 ммоль), 4-бром-2,6-дифторбензальдегида (1,1 г, 4,98 ммоль), ацетата палладия (0,03 г, 0,12 ммоль), бутилди-1-адамантилфосфина (0,11 г, 0,3 ммоль) и карбоната калия (2,06 г, 14,93 ммоль) в воде (7 мл) и 1,4-диоксане (22 мл) в пробирке дегазировали аргоном в течение 10 мин, после чего указанную пробирку запечатывали и нагревали при 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли посредством EtOAc и дважды промывали солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10-25% EtOAc/Hex) с получением соединения **P7**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,32 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,23 (t, J = 60,4 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 9,5 Гц, 2H).



Синтез 4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фторбензальдегида (P8). Указанное в заголовке соединение **P8** получали согласно способу, приведенному для синтеза промежуточного соединения **P7**, но с применением 4-бром-2-фторбензальдегида. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,35 (d, *J* = 0,7 Гц, 1H), 8,15 (d, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,98 (q, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,91 (dd, *J* = 8,1, 7,3 Гц, 1H), 7,42 (ddd, *J* = 8,1, 1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,31 (dd, *J* = 11,3, 1,6 Гц, 1H), 7,23 (s, 1H).



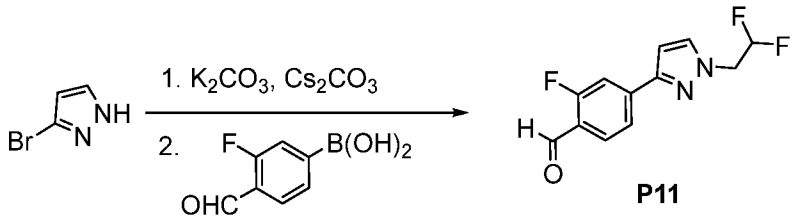
Синтез 4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)бензальдегида (P9). Указанное в заголовке соединение **P9** получали согласно способу, приведенному для синтеза промежуточного соединения **P7**, но с применением 4-бромбензальдегида. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,02 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,96 – 7,90 (m, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 0,14 Гц, 1H).



Синтез 3-бром-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразола (P10a) К раствору 3-бром-1H-пиразола (6 г, 42,86 ммоль) и карбоната калия (20,73 г, 150,03 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 35 °C по каплям добавляли раствор 1,1-дифтор-2-иодэтана (24,68 г, 128,59 ммоль) через капельную воронку. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры, разбавляли смесью простой эфир/гексаны и промывали солевым раствором и раствором NH_4Cl. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (7-25% EtOAc/Hex) с получением соединения **P10a** (5,4 г 63,6%). МС (ИЭР) m/z 211,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,36 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,32 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,06 (tt, J = 55,4, 4,3 Гц, 1H), 4,41 (td, J = 13,3, 4,3 Гц, 2H).

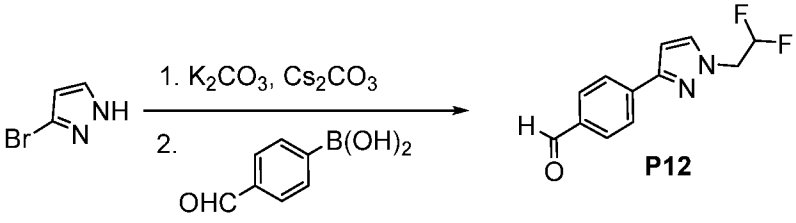
Синтез 4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензальдегида (P10) Соединение **P10a** (4,31 г, 0,02 моль) объединяли с 3,5-дифтор-4-формилфенилбороновой кислотой (4,96 г, 24,49 ммоль), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (570 мг, 0,92 ммоль) и моногидратом ортофосфата калия (1,0 М, 40,82 мл) в 2-метилтетрагидрофуране (20 мл) и воде (20 мл), полученную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, после чего нагревали при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отделяли органический слой, и водный слой подвергали экстракции в EtOAc. Объединенные органические слои промывали 1M HCl, а затем солевым раствором, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли посредством EtOAc и

дважды промывали солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, перекристаллизовывали (с помощью смеси 1:3 EtOAc/гексаны). Отделенные твердые вещества содержали смесь желаемого изомера и непрореагировавшей бороновой кислоты. Указанную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (70-100% ДХМ/Hex) с получением соединения **P10** (2,3 г, 41%). МС (ИЭР) m/z 273,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,34 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,15 (tt, J = 55,3, 4,3 Гц, 1H), 4,52 (td, J = 13,5, 4,3 Гц, 2H).



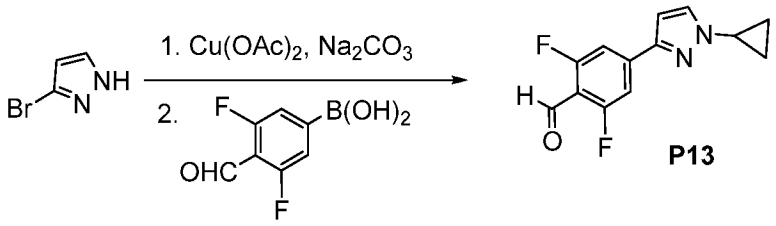
P11

Синтез 4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2-фторбензальдегида (P11). Указанное в заголовке соединение **P11** получали согласно способу, приведенному для синтеза промежуточного соединения **P10**, но с применением (3-фтор-4-формилфенил)бороновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,34 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,89 (dd, J = 8,1, 7,2 Гц, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 2H), 7,54 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,33 (dt, J = 8,0, 1,0 Гц, 0H), 7,26 (dd, J = 10,7, 1,5 Гц, 0H), 6,68 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 1,9 Гц, 0H), 6,15 (tt, J = 55,4, 4,3 Гц, 1H), 4,52 (td, J = 13,5, 4,3 Гц, 2H).



P12

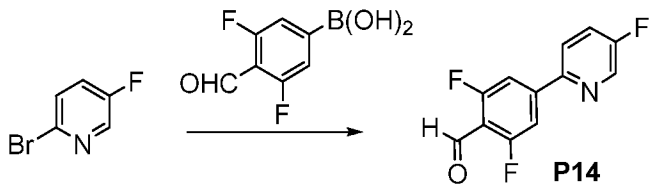
Синтез 4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)бензальдегида (P12). Указанное в заголовке соединение **P12** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P10**, но с применением (4-формилфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР) m/z 273,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,34 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,15 (tt, J = 55,3, 4,3 Гц, 1H), 4,52 (td, J = 13,5, 4,3 Гц, 2H).



Синтез 4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензальдегида (P13)

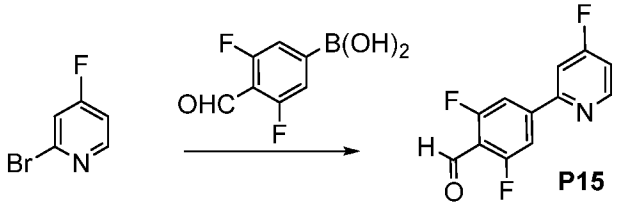
Суспензию безводного ацетата меди (II) (3,7 г, 20,41 ммоль) и 2,2'-бипиридила (3,2 г, 20,41 ммоль) в ДХЭ (40 мл) дегазировали, нагревали до 50°C и перемешивали в течение 10 минут, после чего добавляли 3-бром-1H-пиразол (3 г, 20,41 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (5,3 г, 20,41) и карбонат натрия (4,8 г, 44,91 ммоль) в ДХЭ (60 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 65 °C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через фритту с целитом и ополаскивали посредством EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток распределяли между EtOAc и раствором NH_4Cl, органический слой промывали NH_4Cl, раствором Na_2CO_3, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10-35% EtOAc/Hex) с получением 3-бром-1-циклопропил-1H-пиразола.

3-Бром-1-циклопропил-1H-пиразол (1,5 г, 8,18 ммоль) объединяли с 3,5-дифтор-4-формилфенилбороновой кислотой (1,8 г, 9,8 ммоль), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (0,29 г, 0,41 ммоль) и моногидратом ортофосфата калия (4,71 г, 20,45 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (60 мл) и воде (60 мл), полученную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, после чего нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отделяли органический слой, и водный слой подвергали экстракции в EtOAc. Объединенные органические слои промывали 1M HCl, а затем солевым раствором, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли посредством EtOAc и дважды промывали солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Указанную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (50-100% ДХМ/Hex - 10% EtOAc/ДХМ) с получением соединения **P13** (1,2 г, 49%). МС (ИЭР) m/z 249,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,33 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 10,1 Гц, 2H), 6,57 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,66 (tt, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 1,26 - 1,15 (m, 2H), 1,09 (qd, J = 5,7, 2,4 Гц, 2H).



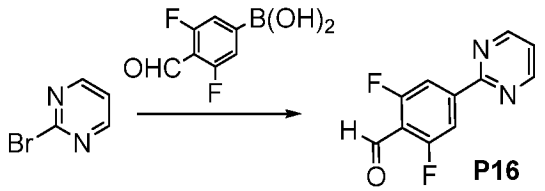
P14

Синтез 2,6-дифтор-4-(4-фторпиридин-2-ил)бензальдегида (P14). Суспензию 2-бром-5-фторпиридина (0,95 г, 5,39 ммоль), 3,5-дифтор-4-формилфенилбороновой кислоты (0,8 г, 4,3 ммоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II) (bis(triphenylphosphine) palladium (II) dichloride) (302 мг, 0,43 ммоль) и карбоната калия (1,49 г, 10,76 ммоль) в смеси ДМЭ (10 мл) и воды (5 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин, после чего нагревали при 85 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли посредством EtOAc и дважды промывали солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10-20% EtOAc/Hex) с получением соединения **P14** (122 мг, 12%). МС (ИЭР) m/z 238,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,38 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,78 (ddd, J = 8,8, 4,2, 0,6 Гц, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,55 (ddd, J = 8,8, 7,8, 2,9 Гц, 1H).



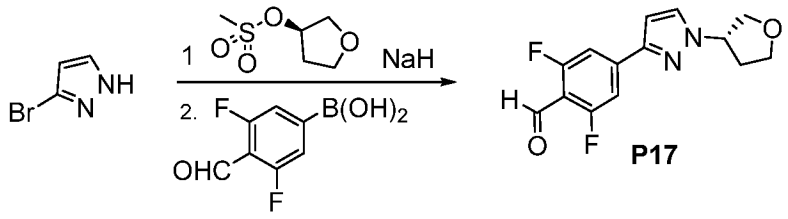
P15

Синтез 2,6-дифтор-4-(4-фторпиридин-2-ил)бензальдегида (P15). Указанное в заголовке соединение **P15** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P14**, но с применением 2-бром-4-фторпиридина. МС (ИЭР) m/z 238,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 9,9 Гц, 3H), 7,48 (dd, J = 9,8, 2,3 Гц, 1H), 7,11 (ddd, J = 7,9, 5,5, 2,3 Гц, 1H).



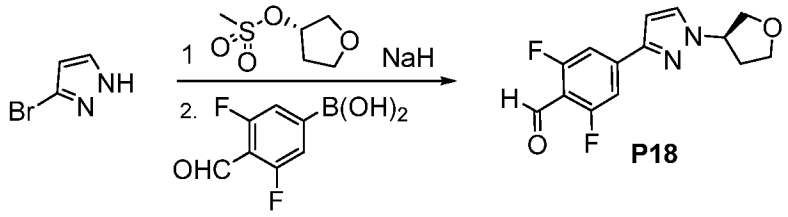
P16

Синтез 2,6-дифтор-4-(пиримидин-2-ил)бензальдегида (P16). 2-Бромпиримидин (1 г, 6,29 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (218,05 мг, 0,19 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (30 мл) дегазировали в течение 5 мин, после чего добавляли воду (15 мл), а затем 3,5-дифтор-4-формилфенилбороновую кислоту (1,4 г, 7,55 ммоль) и бикарбонат натрия (1,0 М в ТГФ, 1,59 г, 18,87 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 85 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc/Hex) с получением соединения **P16**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,42 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 8,87 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 8,16 – 8,03 (m, 2H), 7,32 (t, J = 4,8 Гц, 1H).

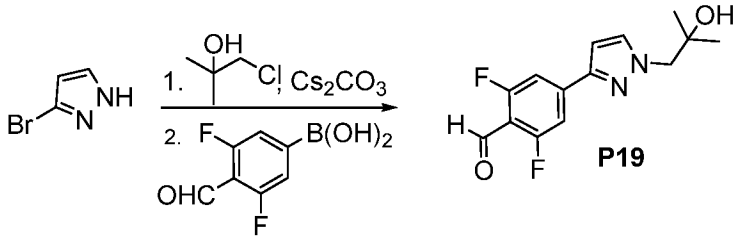


(S)-2,6-Дифтор-4-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)бензальдегид (P17) К раствору 3-бром-1H-пиразола (583 мг, 3,97 ммоль) в ДМФА (15 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 241 мг, 6,03 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч добавляли раствор (R)-тетрагидрофуран-3-илметансульфоната (источник: международная заявка PCT 2013068458) (998 мг, 6,01 ммоль) в ДМФА (5 мл), и полученную реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20-40% EtOAc/Hex) с получением (S)-3-бром-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразола (0,17 г, 0,78 ммоль). Во флаконе для обработки микроволновым излучением емкостью 20 мл указанное вещество объединяли с 3,5-дифтор-4-формилфенилбороновой кислотой (0,19 г, 1 ммоль), ацетатом палладия (6,5 мг, 0,03 ммоль), бутилди-1-адамантилфосфином (21,4 мг, 0,06 ммоль) и карбонатом калия (0,33 г, 2,4 ммоль) в смеси воды (2 мл) и 1,4-диоксана (6 мл), и полученную смесь

дегазировали аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывали микроволновым излучением при 100°C в течение 1,5 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом, затем разбавляли посредством EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20-40% EtOAc/hex) с получением соединения **P17**. МС (ИЭР) m/z 279,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,32 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 2H), 6,62 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,03 (ddt, J = 8,2, 5,8, 3,4 Гц, 1H), 4,31 - 4,03 (m, 4H), 3,98 (td, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 2,51 (dtd, J = 13,4, 8,3, 7,1 Гц, 1H), 2,43 - 2,28 (m, 1H).

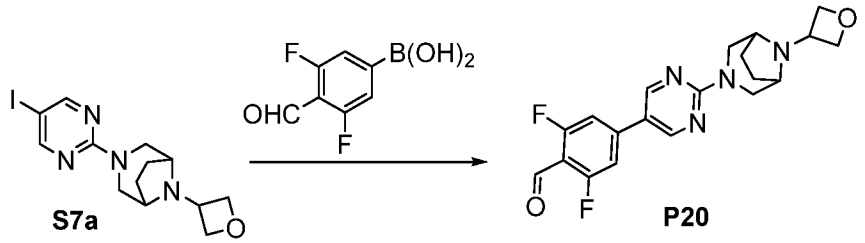


(R)-2,6-дифтор-4-(1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)бензальдегид (P18). Указанное в заголовке соединение **P18** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P17**, но с применением (S)-тетрагидрофуран-3-илметансульфоната (источник: международная заявка PCT 2013068458). МС (ИЭР) m/z 279,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,34 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,50 - 7,33 (m, 2H), 6,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,04 (ddt, J = 9,0, 6,6, 3,5 Гц, 1H), 4,27 - 4,04 (m, 4H), 3,99 (td, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 2,52 (dtd, J = 13,3, 8,2, 7,1 Гц, 1H), 2,38 (dddd, J = 13,3, 8,0, 5,5, 3,4 Гц, 1H).

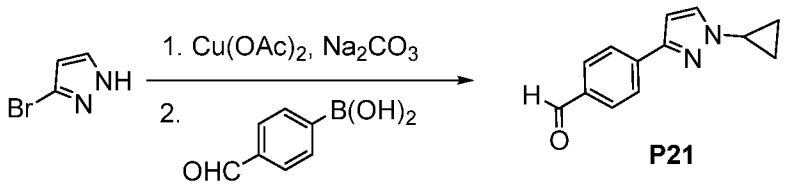


2,6-Дифтор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)бензальдегид (P19) Указанное в заголовке соединение **P19** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P4**, но с применением 1-хлор-2-метилпропан-2-ола. МС (ИЭР) m/z

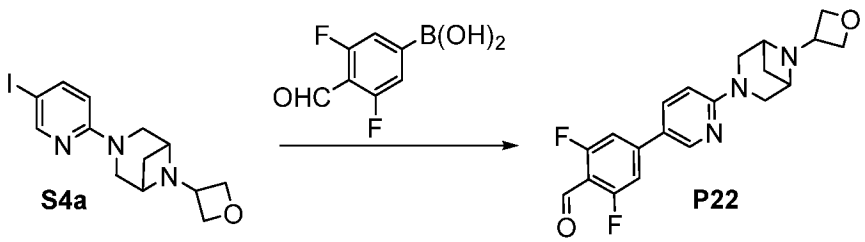
281,0 [M+H] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,33 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 1,22 (s, 7H).



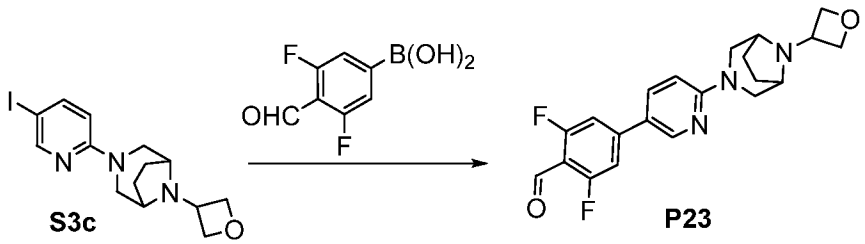
Синтез 2,6-дифтор-4-(2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)бензальдегида (P20). Суспензию соединения **S7a** (0,14 г, 3,7 моль), (3,5-дифтор-4-формилфенил)бороновой кислоты (110,29 мг, 5,9 моль), карбоната калия (0,15 г, 1 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (20 мг, 0,19 ммоль) в смеси диоксана (15 мл) и воды (15 мл) дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 85 °C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc/Hex) с получением соединения **P20** (99 мг, 62%). МС (ИЭР) m/z 387,2 [M+H] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,33 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,11 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,74 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,40 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,33 - 3,02 (m, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,65 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 1,55 (s, 2H).



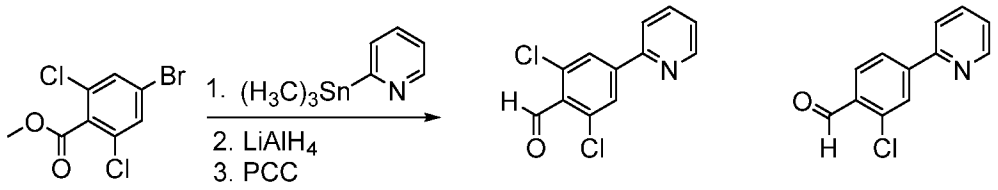
Синтез 4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)бензальдегида (P21). Указанное в заголовке соединение **P21** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P13**, но с применением (4-формилфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР) m/z 213,2 [M+H] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,01 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 7,50 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 3,66 (tt, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 1,22 - 1,15 (m, 2H), 1,11 - 1,03 (m, 2H).



Синтез 2,6-дифтор-4-(6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)бензальдегида (P22) Суспензию соединения **S4a** (0,53 г, 1 ммоль), (3,5-дифтор-4-формилфенил)бороновой кислоты (413,8 мг, 2,0 ммоль), карбоната калия (0,16 г, 4 ммоль) и $Cl_2Pd(tBu_2PPh)_2$ (0,02 г, 0,37 ммоль) в смеси диоксана (15 мл) и воды (15 мл) дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (1-15% MeOH/(1% E_3N в EtOAc)) с получением соединения **P22** (470 мг, 85%). МС (ИЭР) m/z 372,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,34 (s, 1H), 8,52 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 6,61 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,71 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,2 Гц, 3H), 3,57 (s, 4H), 2,78 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 1,64 (d, J = 8,9 Гц, 1H).



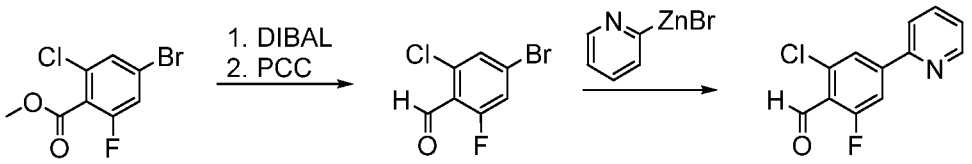
Синтез 2,6-дифтор-4-(6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)бензальдегида (P23) Указанное в заголовке соединение **P23** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P20**, но с применением соединения **S3c**. МС (ИЭР) m/z 386,1 $[M+H]^+$.



P24 **P25**

Синтез 2,6-дихлор-4-(пиридин-2-ил)бензальдегида (P24) и 2-хлор-4-(пиридин-2-ил)бензальдегида (P25). В герметично закрываемой пробирке метил-4-бром-2,6-дихлорбензоат (3,18 г, 11,2 ммоль), 2-(триметилстаннил)пиридин (1,94 мл, 11,2 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (647,1 мг, 0,56 ммоль) суспедировали в ДМФА (25 мл). Полученную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, нагревали до 100 °C в течение 18 часов, а затем проводили реакцию при комнатной температуре. Через 48 ч реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали KF (3 г в 50 мл воды) и солевым раствором (3x) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/гексаны) с получением метил-2,6-дихлор-4-(пиридин-2-ил)бензоата (1,5 г, 47,5%). Указанное вещество растворяли в ТГФ (25мл), охлаждали до 0 °C, после чего медленно добавляли литийалюминийгидрид (0,4 г, 10,63 ммоль), и после завершения добавления полученную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, после чего снова охлаждали до 0 °C, медленно (из-за интенсивного выделения газа) добавляли воду (500 мкл), затем NaOH (2 M, 500 мкл), затем воду (1500 мкл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч добавляли Na_2SO_4, а затем полученную смесь фильтровали через целит. Твердое вещество ополаскивали посредством Et_2O (~200 мл), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли посредством EtOAc и промывали водой, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток (1,5 г, 5,9 ммоль) объединяли с хлорхроматом пиридиния (PCC) (1,91 г, 8,85 ммоль) и целитом (700 мг, 7 ммоль), добавляли ДХМ (10 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через фритту с целитом с небольшим слоем диоксида кремния и несколько раз ополаскивали посредством ДХМ/EtOAc, а затем фильтрат сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **P24** (392 мг, 26,3%); МС (ИЭР) m/z 252,0 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ

10,54 (s, 1H), 8,74 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,83 (ddd, J = 8,0, 7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,77 (dt, J = 8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,36 (ddd, J = 7,4, 4,8, 1,2 Гц, 1H) и соединения **P25** (195 мг, 15,2%); МС (ИЭР) m/z 218,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,52 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,74 (ddd, J = 4,8, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 8,17 (dd, J = 1,6, 0,5 Гц, 1H), 8,07 - 7,95 (m, 2H), 7,91 - 7,75 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 1H).

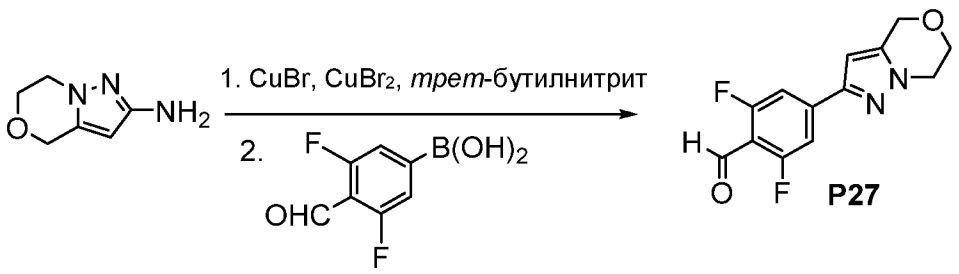


P26a **P26**

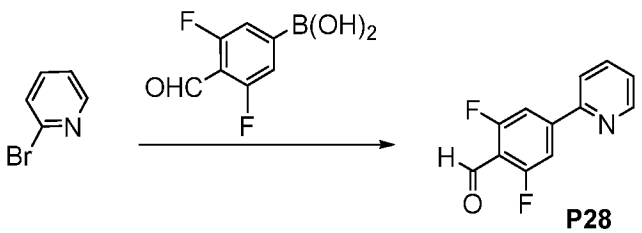
Синтез 4-бром-2,6-дифторбензальдегида (P26a) К раствору метил-4-бром-2-хлор-6-фторбензоата (5,6 г, 20,94 ммоль) в ДХМ (100 мл) при -78°C по каплям добавляли диизобутилалюминийгидрид (DIBAL, Dibal-H) (1,0 М в толуоле, 60 мл). Через 4,5 ч реакционную смесь гасили посредством MeOH (2,4 мл), затем посредством NaOH (6,0 М, 2,4 мл), затем водой (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем добавляли Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, остаток (4,96 г, 20,71 ммоль) растворяли в ДХМ (100 мл) и охлаждали до 5°C, после чего добавляли хлорхромат пиридиния (6,27 г, 0,03 моль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи, позволяя медленно нагреваться до комнатной температуры. Добавляли силикагель (10 г), и полученную смесь фильтровали через слой силикагеля, составлявший 3,81 см (1,5 дюйма), при элюировании смесью 5:1 ДХМ/EtOAc с получением соединения **P26a** (4,67 г, 92%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,38 (s, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 9,7, 1,8 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -113,31 (d, J = 9,7 Гц).

Синтез 2-хлор-6-фтор-4-(пиридин-2-ил)бензальдегида (P26) К раствору соединения **P26a** (2,5 г, 10,53 ммоль) и $Pd(tBu_2PPh)_2Cl_2$ (213 мг, 0,34 ммоль) в метилтетрагидрофуране (7 мл) при комнатной температуре добавляли 2-пиридилцинкбромид (0,5 М в ТГФ, 28,43 мл). Полученную реакционную смесь дегазировали посредством аргона (Ar) в течение 10 мин, а затем нагревали до 60°C. Через 3 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc и промывали насыщенным раствором NH_4Cl. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (3-35% EtOAc в смеси 1:1 ДХМ/гексан) с получением соединения P26 (1,09 г, 41%). МС (ИЭР) m/z 236,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

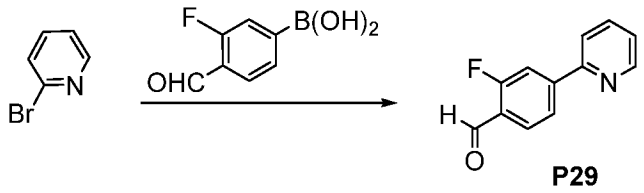
хлороформ-d) δ 10,49 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 8,74 (ddd, J = 4,8, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,96 (t, J = 1,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 1,8 Гц, 0H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,78 (q, J = 1,1 Гц, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,36 (ddd, J = 7,4, 4,8, 1,2 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -114,35 (d, J = 11,6 Гц).



Синтез 4-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-ил)-2,6-дифторбензальдегида (P27). 6,7-Дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-амин (1 г, 0,01 моль) в CH_3CN (5 мл) при 15°C объединяли с бромидом меди (I) (1,24 г, 0,01 моль) и бромидом меди (II) (16,05 мг, 0,07 ммоль), после чего очень медленно добавляли *трет*-бутилнитрит (1,11 мл, 0,01 моль), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь гасили водным раствором NH4Cl, разбавляли посредством ДХМ, слои разделяли, и органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (7-40% EtOAc/гексаны), полученный продукт (0,59 г, 2,91 ммоль) объединяли с 3,5-дифтор-4-формилфенилбороновой кислотой (0,81 г, 4,36 ммоль), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (0,08 г, 0,12 ммоль) и моногидратом ортофосфата калия (1,67 г, 7,27 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (25 мл) и воде (60 мл), полученную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, после чего нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc, промывали водой, 5% раствором лимонной кислоты и солевым раствором. Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси EtOAc/простой эфир с получением соединения **P27** (486 мг, 63%) МС (ИЭР) m/z 265,1 $[M+H]^+$.

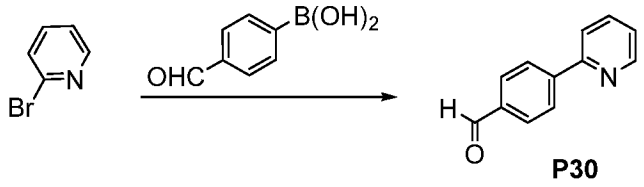


Синтез 2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензальдегида (P28). Указанное в заголовке соединение **P28** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P20**, но с применением 2-бромпиридина. МС (ИЭР) m/z 202,2 $[M+H]^+$.



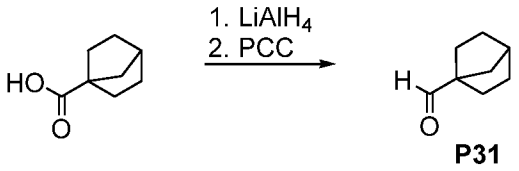
P29

Синтез 2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензальдегида (P29). Указанное в заголовке соединение **P29** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P20**, но с применением 2-бромпиридина и (3-фтор-4-формилфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР) m/z 220,2 $[M+H]^+$.



P30

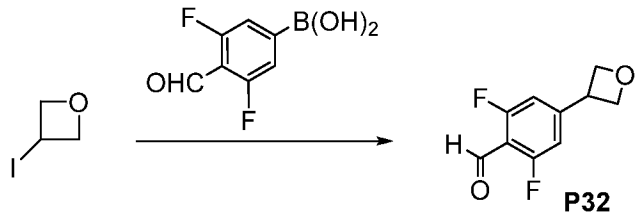
Синтез 4-(пиридин-2-ил)бензальдегида (P30). Указанное в заголовке соединение **P30** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P20**, но с применением 2-бромпиридина и (4-формилфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР) m/z 184,1 $[M+H]^+$.



P31

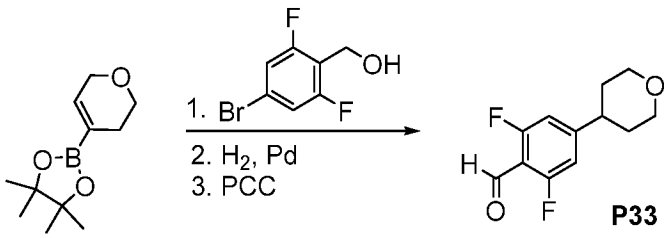
Синтез бицикло[2.2.1]гептан-1-карбальдегида (P31) Бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту (1000 мг, 0,01 моль) растворяли в метилтетрагидрофуране (3 мл), охлаждали до 0°C, после чего медленно добавляли литийалюминийгидрид (0,5 г, 14 ммоль), и после завершения добавления полученную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, далее смесь снова охлаждали до 0 °C, медленно (из-за интенсивного выделения газа) добавляли воду (540 мкл), затем NaOH (2 M, 540 мкл), затем воду (1500 мкл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч добавляли Na_2SO_4, после чего

полученную смесь фильтровали через целит. Твердое вещество ополаскивали посредством ДХМ (~200 мл), и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток (900 мг, 7,13 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), охлаждали на ледяной бане и объединяли с хлорхроматом пиридиния (2,61 г, 12,12 ммоль) и целитом (700 мг, 7 ммоль), полученную реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через фритту с целитом с небольшим слоем диоксида кремния и несколько раз ополаскивали посредством ДХМ, а затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 5°C с получением соединения **P31** (1,7 г, 95%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,85 (s, 1H), 2,41 (td, J = 4,2, 2,1 Гц, 1H), 2,04 - 1,27 (m, 10H).



P32

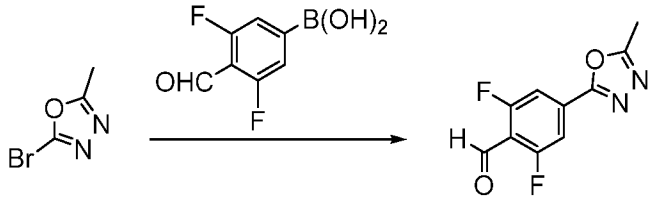
Синтез 2,6-дифтор-4-(оксетан-3-ил)бензальдегида (P32) В герметично закрываемой пробирке объединяли 3-иодоксетан (0,24 мл, 3 ммоль), (3,5-дифтор-4-формилфенил)бороновую кислоту (250 мг, 1,34 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил (18,05 мг, 0,07 ммоль), $Ni(NO_3)_2$-$6H_2O$ (19,55 мг, 0,07 ммоль) и карбонат калия (557,51 мг, 4,03 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Полученную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, нагревали до 80°C в течение 12 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Через 48 ч реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали солевым раствором (2x), после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10-30% EtOAc/гексаны) с получением соединения P32 (49 мг, 18 %). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,26 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 5,04 (dd, J = 8,2, 6,3 Гц, 2H), 4,62 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,14 (tt, J = 8,2, 6,2 Гц, 1H).



P33

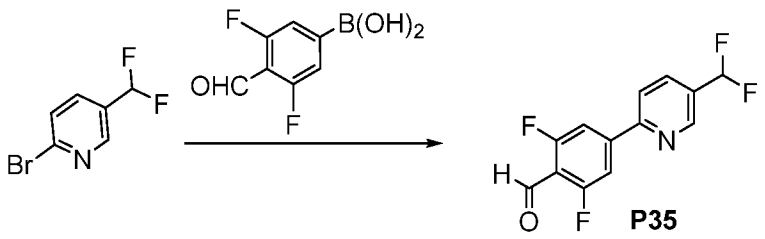
Синтез 2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензальдегида (P33) Объединяли пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (414,48 мг, 1,97 ммоль), 4-бром-2,6-дифторбензиловый спирт (0,4 г, 2 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (103,63 мг, 0,09 ммоль) и карбонат натрия (2 М, 2,24 мл) в 1,4-диоксане (6 мл). Полученную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин, нагревали до 80°C в течение 12 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали солевым раствором (2x), после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20-50% EtOAc/гексаны), полученный продукт (405 мг, 1,79 ммоль) растворяли в EtOAc (8 мл), добавляли палладий (10% на C, 38,1 мг, 0,36 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 18 ч. Смесь фильтровали через целит и несколько раз ополаскивали посредством EtOAc, фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный остаток (450 мг, 1,97 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и объединяли с хлорхроматом пиридиния (637,49 мг, 2,96 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и несколько раз ополаскивали посредством ДХМ, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **P33**. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,28 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 4,08 (dt, J = 11,5, 3,2 Гц, 2H), 3,60 – 3,33 (m, 2H), 2,90 – 2,71 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 4H).

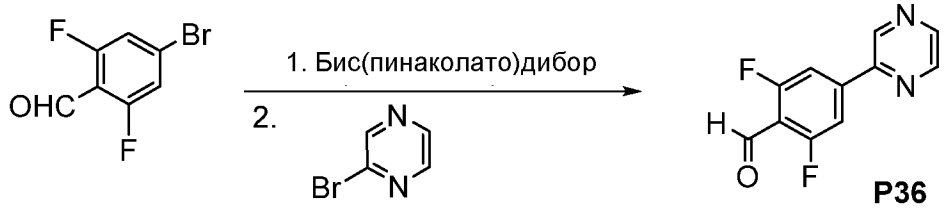


P34

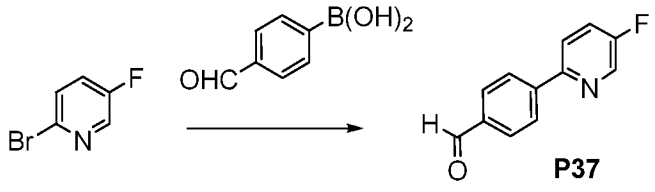
Синтез 2,6-дифтор-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензальдегида (P34). Указанное в заголовке соединение **P34** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P1**, но с применением 2-бром-5-метил-1,3,4-оксадиазола. МС (ИЭР) m/z 225,1 $[M+H]^+$.



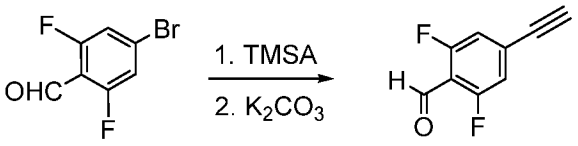
Синтез 4-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2,6-дифторбензальдегида (P35). Указанное в заголовке соединение **P35** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P1**, но с применением 2-бром-5-(дифторметил)пиридина. МС (ИЭР) m/z 270,1 $[M+H]^+$.



Синтез 2,6-дифтор-4-(пиразин-2-ил)бензальдегида (P36). Смесь 4-бром-2,6-дифторбензальдегида (2 г, 9,05 ммоль), бис(пинаколато)дибора (3,22 г, 12,67 ммоль), дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорметана (739,04 мг, 0,9 ммоль) и ацетата калия (1776,34 мг, 18,1 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) нагревали до 90°C в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 2-бромпиразин (1,64 мл, 18,1 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (1,05 г, 0,9 ммоль) и карбонат калия (2 М, 11,31 мл). Полученную смесь дегазировали путем вакуумирования и повторного наполнения аргоном (Ar) (3x), после чего реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc и промывали насыщенным солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/ДХМ) с получением соединения **P36**. МС (ИЭР) m/z 221,1 $[M+H]^+$.

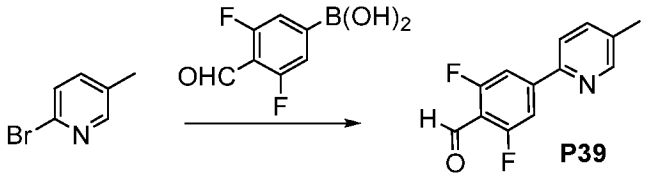


Синтез 4-(5-фторпиридин-2-ил)бензальдегида (P37). Указанное в заголовке соединение **P37** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P14**, но с применением (4-формилфенил)бороновой кислоты. МС (ИЭР) m/z 202,14 $[M+H]^+$.



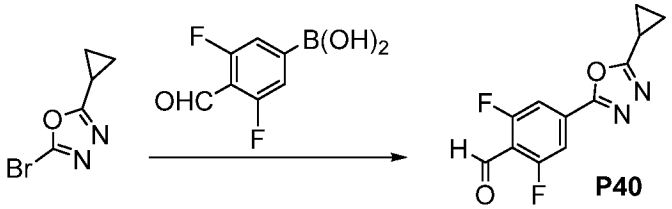
P38

Синтез 4-этинил-2,6-дифторбензальдегида (P38). Раствор Реагента 2, представлявшего собой 4-бром-2,6-дифторбензальдегид (6 г, 27,15 ммоль), CuI (517,06 мг, 2,71 ммоль), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (955,53 мг, 1,36 ммоль), триметилсилилацетилена (TMSA) (7,67 мл, 54,3 ммоль) в смеси 3:1 CH_3CN (50 мл)/Et_3N (10 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 70 °C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через диоксид кремния, фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (1-15% EtOAc/Hex). Полученный продукт растворяли в MeOH (5 мл), и добавляли карбонат калия (1876,01 мг, 13,57 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, после чего разбавляли посредством ДХМ и промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 с получением соединения **p38** (2,99 г, 66%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,30 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 0,26 (s, 9H).



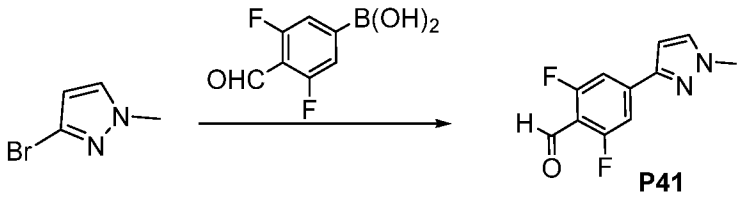
P39

Синтез 2,6-дифтор-4-(5-метилпиридин-2-ил)бензальдегида (P39). Указанное в заголовке соединение **P39** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P16**, но с применением 2-бром-5-метилпиридина.

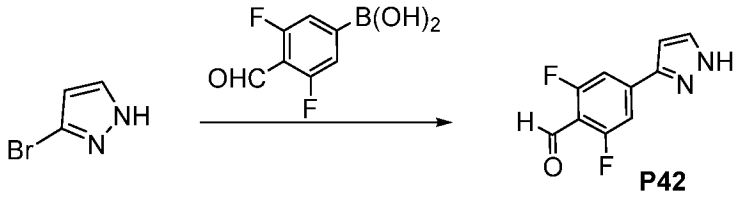


P40

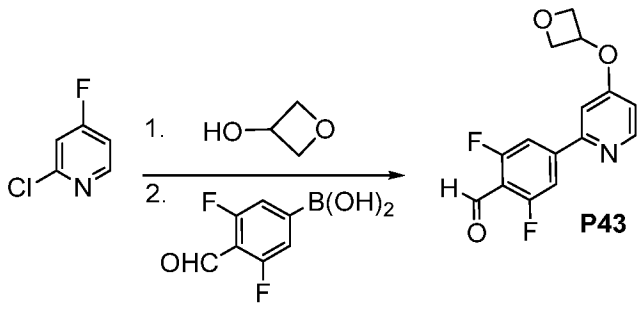
Синтез 4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензальдегида (P40). Указанное в заголовке соединение **P40** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P1**, но с применением 2-бром-5-циклопропил-1,3,4-оксадиазола. МС (ИЭР) m/z 251,1 $[M+H]^+$.



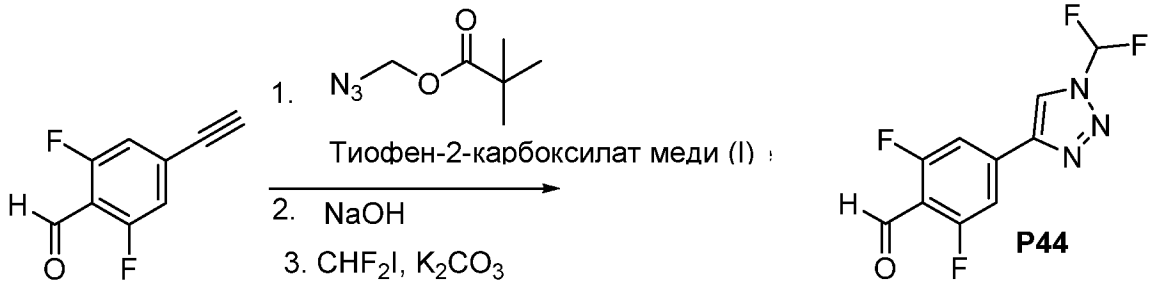
Синтез 2,6-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензальдегида (P41) Раствор 3-бром-1-метил-1H-пиразола (0,14 г, 3,7 моль), (3,5-дифтор-4-формилфенил)бороновой кислоты (9,19 г, 49,43 ммоль), карбоната натрия (8,72 г, 82,27 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (1,9 г, 1,64 ммоль) в смеси 1,2-диметоксиэтана (84 мл) и воды (36 мл) дегазировали в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли, концентрировали под вакуумом, затем разбавляли посредством EtOAc и промывали солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20-40% EtOAc/Hex) с получением соединения **P41**. МС (ИЭР) m/z 223,3 $[M+H]^+$.



Синтез 2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-3-ил)бензальдегида (P42). Указанное в заголовке соединение **P42** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P1**, но с применением 3-бром-1H-пиразола. МС (ИЭР) m/z 209,1 $[M+H]^+$.

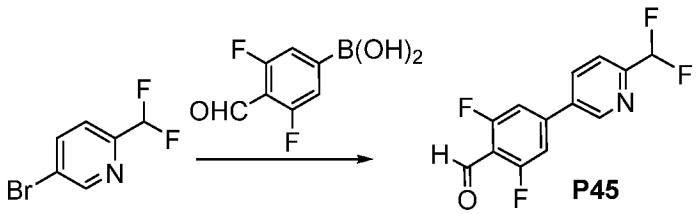


Синтез 2,6-дифтор-4-(4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил)бензальдегида (P43). К суспензии NaH (60%, 310,79 мг, 7,77 ммоль) в ТГФ (11 мл) по каплям добавляли оксетан-3-ол (0,42 мл, 6,66 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 30 минут с последующим добавлением 2-хлор-4-фторпиридина (0,5 мл, 5,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли посредством EtOAc и промывали водой и солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (30-60% EtOAc/Hex), полученный продукт (849 мг, 4,57 ммоль) объединяли с (3,5-дифтор-4-формилфенил)бороновой кислотой (1020,52 мг, 5,49 ммоль), карбонатом калия (2 М, 5,49 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (279,29 мг, 0,46 ммоль) в ДМЭ (23 мл), и полученную смесь дегазировали путем вакуумирования и повторного наполнения аргоном (Ar) (5x) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали водой и солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (30-60% EtOAc/Hex) с получением соединения P43 (1,22 г, 80%). МС (ИЭР) m/z 292,1 $[M+H]^+$.

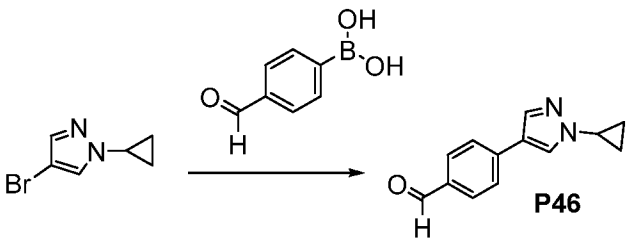


Синтез 4-(1-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,6-дифторбензальдегида (P44). 4-Этинил-2,6-дифторбензальдегид (1,5 г, 9,0 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл). Добавляли тиофен-2-карбоксилат меди (I) (115,71 мг, 0,9 ммоль), а затем азидометилпивалат (2,1 мл, 13,5 ммоль) в течение 5 минут. С помощью анализа методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХ/МС) было установлено, что через 15 минут

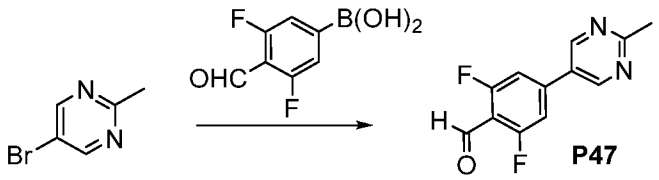
происходило полное превращение. Реакционную смесь гасили водным раствором $NaHCO_3$, и промежуточный продукт подвергали экстракции в этилацетат, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь суспендировали в 40 мл смеси 1:1 MeOH:EtOH, и добавляли водный раствор NaOH (2 М, 9,9 мл, 19,9 ммоль). Через 30 минут добавляли водный раствор $NaHCO_3$, и промежуточный продукт подвергали экстракции в этилацетат, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт переносили с применением ТГФ (20 мл) в сосуд емкостью 500 мл, предназначенный для работы под давлением, содержавший карбонат калия (4,4 г, 32 ммоль) и якорь магнитной мешалки. Добавляли раствор дифториодметана (10% в ТГФ, 68 мл, 36 ммоль), и указанный сосуд запечатывали. Смесь перемешивали в течение ночи при 50 °С. Неочищенную смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0 → 25% EtOAc в смеси 1:1 гексаны:ДХМ). Желаемый региоизомер был основным и выделялся в средних фракциях. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,62 (t, J = 58,8 Гц, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H). 19F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -95,78 (d, J = 58,9 Гц), -113,68 (d, J = 9,2 Гц).



Синтез 4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2,6-дифторбензальдегида (P45). Указанное в заголовке соединение **P45** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P16**, но с применением 5-бром-2-(дифторметил)пиридина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,40 (s, 1H), 8,94 – 8,79 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 6,70 (t, J = 55,2 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, хлороформ-d) δ -113,37 (d, J = 9,3 Гц), -116,56 (d, J = 55,5 Гц).

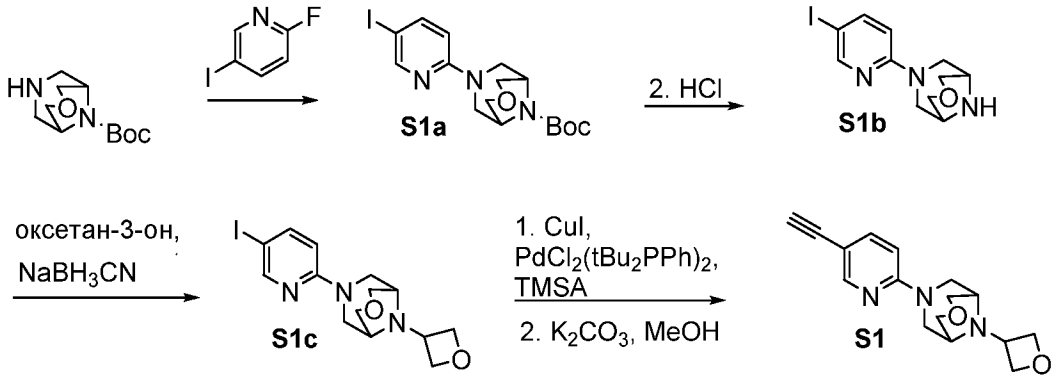


Синтез 4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)бензальдегида (P46). Указанное в заголовке соединение **P46** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P7**, но с применением (4-формилфенил)бороновой кислоты и 4-бром-1-циклопропил-1H-пиразола. МС (ИЭР) m/z 213,2 $[M+H]^+$.



Синтез 2,6-дифтор-4-(2-метилпиримидин-5-ил)бензальдегида (P47). Указанное в заголовке соединение **P47** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **P16**, но с применением 5-бром-2-метилпиримидина. МС (ИЭР) m/z 235,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,38 (t, J = 1,0 Гц, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,30 - 7,14 (m, 3H), 2,82 (s, 3H).

2.2 СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ S



Синтез *трет*-бутил-7-(5-иодпиридин-2-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (S1a). Раствор *трет*-бутил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (1 г, 4,38 ммоль), 2-фтор-5-иодпиридина (1,12 г, 5,04 ммоль) и карбоната натрия (0,84 г, 7,88 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (4 мл) нагревали при 85 °C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и подвергали экстракции в ДХМ. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением соединения **S1a** (1,57 г, 62,3%). МС (ИЭР)

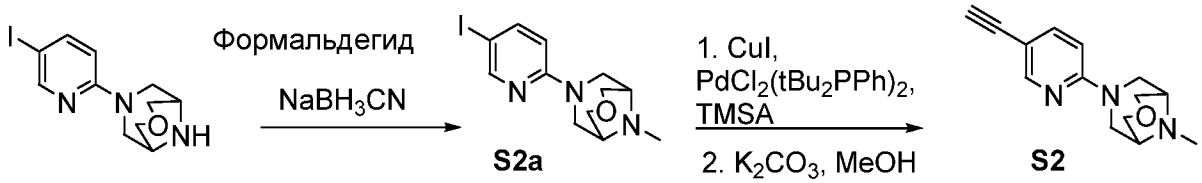
m/z 431,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (dd, J = 2,4, 0,7 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 4,21 - 4,00 (m, 3H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,80 (t, J = 11,9 Гц, 2H), 3,26 (t, J = 15,1 Гц, 2H), 1,48 (s, 9H).

Синтез 7-(5-иодпиридин-2-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонана (S1b). К раствору соединения **S1a** (1,57 г, 0,004 моль) в ДХМ (15 мл) на водяной бане при комнатной температуре добавляли HCl (4,0 М в диоксане, 4,6 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Далее реакционную смесь концентрировали до сухого состояния. МС (ИЭР) m/z 332,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,26 (dd, J = 2,2, 0,7 Гц, 1H), 8,22 (ddd, J = 9,5, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 4,21 (dt, J = 13,5, 0,9 Гц, 2H), 4,08 (dt, J = 13,3, 2,4 Гц, 2H), 3,88 (d, J = 14,6 Гц, 2H), 3,81 (s, 2H).

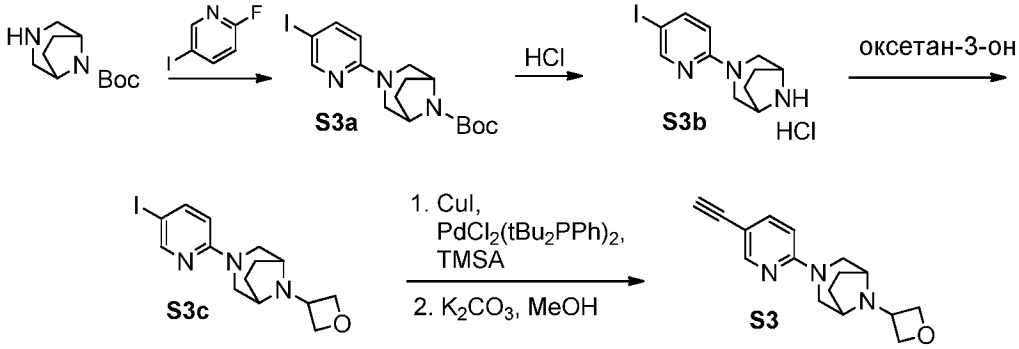
Синтез 7-(5-иодпиридин-2-ил)-9-(оксетан-3-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонана (S1c). К соединению **S1b** (0,62 г, 8,62 ммоль), суспендированному в NMP (6 мл), добавляли Et_3N (0,12 мл, 0,8 ммоль), оксетан-3-он (0,51 мл, 8,5 ммоль), и добавляли цианоборогидрид натрия (2,62 г, 41,72 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего добавляли еще Et_3N (0,18 мл, 0,1 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего нагревали до 30 °C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **S1c** (0,84 г, 95%). МС (ИЭР) m/z 388,1 $[M+H]^+$.

Синтез 7-(5-этинилпиридин-2-ил)-9-(оксетан-3-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонана (S1) Раствор соединения **S1c** (0,84 г, 0 моль), CuI (24,73 мг, 0,13 ммоль), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (45,7 мг, 0,06 ммоль), триметилсилилацетилена (0,92 мл, 0,01 моль) в смеси 3:1 CH_3CN (9 мл)/Et_3N (3 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 40 °C в течение 90 мин. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали раствором $NaHCO_3$, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в MeOH (5 мл), и добавляли карбонат калия (0,45 г, 3,0 ммоль), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 мин реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, после чего разбавляли посредством ДХМ и промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 с получением соединения **S1** (300 мг, 48%). МС (ИЭР) m/z 286,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,17 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,35 (dd, J = 8,9, 0,8 Гц, 1H),

4,55 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4,42 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 4,25 (p, J = 6,2 Гц, 1H), 3,84 (dt, J = 11,3, 2,2 Гц, 2H), 3,78 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,71 (dt, J = 11,5, 0,9 Гц, 2H), 3,24 (ddd, J = 12,9, 4,9, 2,0 Гц, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 2H).



Синтез 7-(5-этинилпиридин-2-ил)-9-метил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонана. Указанное в заголовке соединение **S2** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением формальдегида. МС (ИЭР) m/z 244,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,33 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,01 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,91 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,85 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,53 (ddd, J = 13,0, 4,8, 2,0 Гц, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,62 (s, 3H).



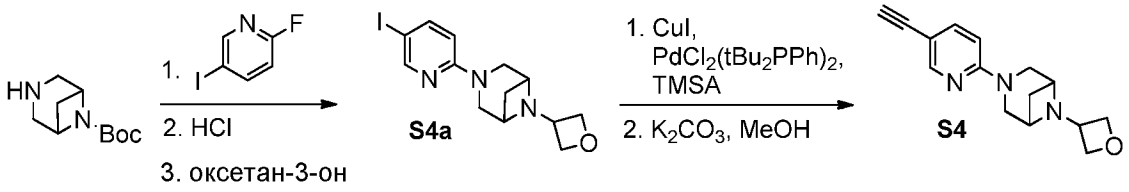
Синтез *трет*-бутил-3-(5-иодпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (S3a) Указанное в заголовке соединение **S3a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. МС (ИЭР) m/z 415,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,36 - 8,26 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,40 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,82 (d, J = 40,5 Гц, 2H), 3,05 (s, 2H), 1,94 (dd, J = 8,7, 4,6 Гц, 2H), 1,73 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 1,47 (s, 9H).

Синтез 3-(5-иодпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (S3b) Указанное в заголовке соединение **S3b** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1b**, но с применением соединения **S3a**. МС (ИЭР) m/z 316,1 $[M+H]^+$.

Синтез 3-(5-иодпиридин-2-ил)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S3c)

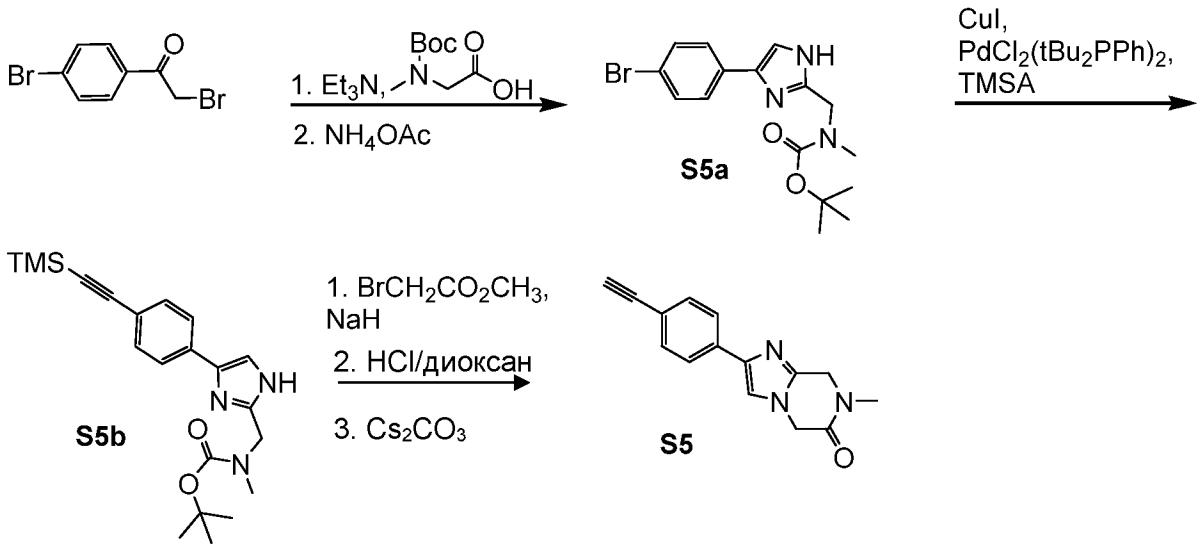
Указанное в заголовке соединение **S3c** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением соединения **S3b**. МС (ИЭР) m/z 372,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,22 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,65 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,52 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,70 (dd, J = 11,8, 2,4 Гц, 2H), 3,23 - 3,08 (m, 2H), 3,04 (dd, J = 11,7, 2,2 Гц, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 2H), 1,63 (d, J = 7,5 Гц, 2H).

Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S3) Указанное в заголовке соединение **S3** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением соединения **S3c**. МС (ИЭР) m/z 244,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,16 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,76 (t, J = 6,4 Гц, 3H), 4,57 (t, J = 5,8 Гц, 3H), 3,88 (dd, J = 12,2, 2,4 Гц, 3H), 3,78 (ddd, J = 11,9, 6,5, 5,4 Гц, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,29 (dd, J = 6,9, 1,7 Гц, 4H), 3,10 (dd, J = 11,9, 2,2 Гц, 3H), 1,93 (dd, J = 8,7, 4,4 Гц, 2H), 1,68 (t, J = 6,9 Гц, 2H).



Синтез 3-(5-иодпиридин-2-ил)-6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана (S4a) Указанное в заголовке соединение **S4a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением *трет*-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата. МС (ИЭР) m/z 358,0 [M+H] +.

Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана (S4). Указанное в заголовке соединение **S4** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S4a**. МС (ИЭР) m/z 256,2 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,65 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,36 (dd, J = 6,3, 4,7 Гц, 2H), 3,77 (dd, J = 19,2, 5,7 Гц, 3H), 3,44 (s, 4H), 3,37 (s, 1H), 2,61 (dt, J = 9,1, 6,2 Гц, 1H), 1,54 (d, J = 9,1 Гц, 1H).

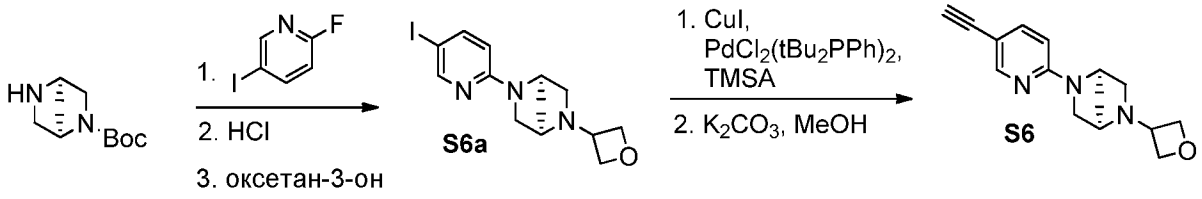


Синтез *трет*-бутил-((4-(4-бромфенил)-1H-имидазол-2-ил)метил)(метил)карбамата (S5a) К раствору N-(*трет*-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (4,81 г, 25,41 ммоль) и 2,4'-дибромацетофенона (6,42 г, 23,1 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли Et_3N 9 (3,84 мл, 0,03 моль), полученную смесь перемешивали в течение 5 мин (небольшой экзотермический эффект), после чего нагревали до 30 °C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc и промывали насыщенным раствором NH_4Cl, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси изопропанола (10 мл) и толуола (100 мл), и добавляли ацетат аммония (37 г, 0,48 моль), полученную реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли изопропилацетатом, промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (50-100% EtOAc/гексаны) с получением соединения **S5a** (8,0 г, 90%). МС (ИЭР) m/z 368 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,61 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,45 (d, J = 21,0 Гц, 9H).

Синтез *трет*-бутил-метил((4-(4-((триметилсилил)этинил)фенил)-1H-имидазол-2-ил)метил)карбамата (S5b) Раствор соединения **S5a** (8 г, 0,02 моль), CuI (0,249 г, 1,0 ммоль), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (0,408 г, 0,655 ммоль), триметилсилилацетилена (12,44 мл, 0,09 моль) в смеси 3:1 CH_3CN/Et_3N (50 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 65 °C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали раствором $NaHCO_3$, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток

использовали на следующей стадии без очистки (5,85 г, 70%). МС (ИЭР) m/z 384,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,45 - 7,31 (m, 3H), 4,84 (s, 2H), 2,91 (s, 4H), 1,46 (s, 9H), 0,23 (s, 9H).

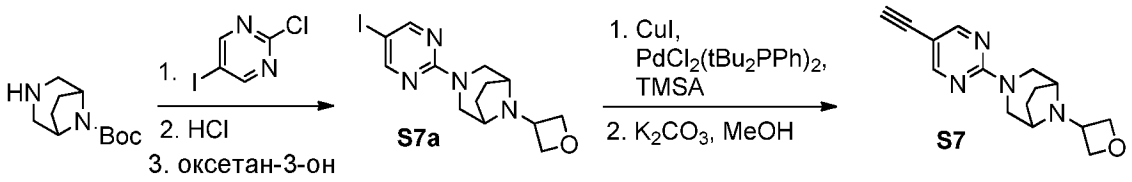
Синтез 2-(4-этинилфенил)-7-метил-7,8-дигидроимидазо[1,2-a]пиразин-6(5H)-она (S5) К охлажденному льдом раствору соединения **S5b** (1450 мг, 0 моль) в 2-метилтетрагидрофуране (3 мл) добавляли гидрид натрия (60%, 0,21 г, 0,01 моль). Через 10 мин добавляли метилбромацетат (0,72 мл, 0,01 моль), полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего нагревали до комнатной температуры. Через 30 мин реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc, ополаскивали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (20-55% EtOAc/гексаны). Полученный продукт растворяли в ДХЭ (10 мл) и HCl (4,0 М в диоксане, 11,69 мл) и нагревали до 25 °C. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в ДМФА (10 мл), добавляли карбонат цезия (3,05 г, 0,01 моль), нагревали до 65 °C в течение 45 мин, охлаждали до комнатной температуры, добавляли MeOH (10 мл) и перемешивали в течение 25 мин. Затем медленно разбавляли ~40 мл воды и перемешивали в течение 20 мин. Выпавшие в осадок твердые вещества отфильтровывали при ополаскивании посредством 30% MeOH в воде. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенное вещество применяли без дополнительной очистки (0,479 г, 62%). МС (ИЭР) m/z 252,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 2,95 (s, 3H).



Синтез (1R,4R)-2-(5-иодпиридин-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана (S6a) Указанное в заголовке соединение **S6a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением *трет*-бутил-(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата. МС (ИЭР) m/z 358,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,25 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,61 (ddd, J = 8,8, 2,3, 0,6 Гц, 1H), 6,18 (dd, J = 8,8, 0,8 Гц, 1H), 4,71 - 4,58 (m, 3H), 4,52 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 4,45 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,05 - 3,85 (m, 1H), 3,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 3,43 - 3,18 (m, 2H), 2,94

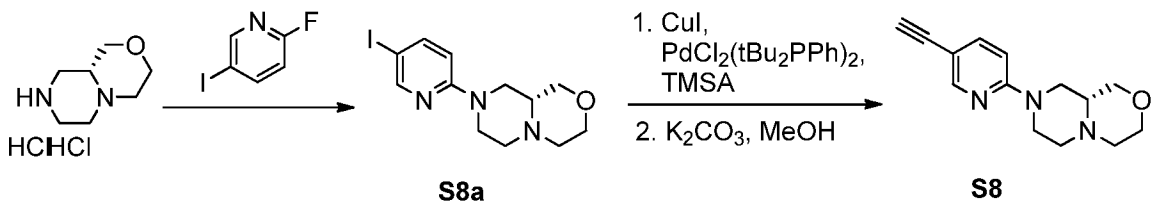
(dd, J = 9,5, 2,0 Гц, 1H), 2,83 (dd, J = 9,4, 1,4 Гц, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,3 Гц, 1H).

Синтез (1R,4R)-2-(5-этинилпиридин-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана (S6) Указанное в заголовке соединение **S6** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S6a**. МС (ИЭР) m/z 256,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,13 (dd, J = 2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,23 - 5,98 (m, 1H), 4,54 (dt, J = 12,8, 6,5 Гц, 3H), 4,39 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 4,32 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 1H), 3,31 - 3,10 (m, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,82 (dd, J = 9,5, 2,0 Гц, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 1,82 (ddt, J = 9,7, 2,4, 1,2 Гц, 1H), 1,73 (ddt, J = 9,8, 2,5, 1,2 Гц, 1H).



Синтез 3-(5-иодпиримидин-2-ил)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S7a) Указанное в заголовке соединение **S7a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением 2-хлор-5-иодпиримидина. МС (ИЭР) m/z 373,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,37 (s, 2H), 4,71 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,21 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,15 (s, 4H), 1,83 (s, 2H), 1,62 (s, 2H).

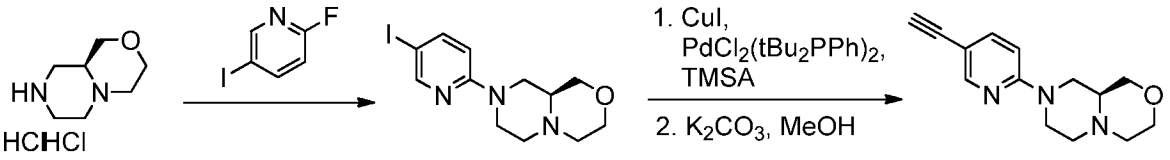
Синтез 3-(5-этинилпиримидин-2-ил)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S7) Указанное в заголовке соединение **S7** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S7a**. МС (ИЭР) m/z 271,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,38 (s, 1H), 4,71 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4,67 - 4,46 (m, 2H), 4,40 - 4,24 (m, 2H), 3,69 (p, J = 6,1 Гц, 1H), 3,29 - 3,10 (m, 4H), 1,89 - 1,73 (m, 2H), 1,74 - 1,47 (m, 2H).



Синтез (R)-8-(5-иодпиридин-2-ил)октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина (S8a). Указанное в заголовке соединение **S8a** получали согласно способу, приведенному для

синтеза соединения **S1a**, но с применением (R)-октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина дигидрохлорида. МС (ИЭР) m/z 346,1 $[M+H]^+$.

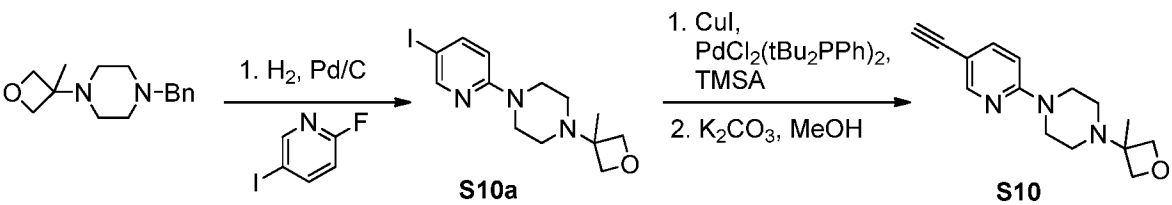
Синтез (R)-8-(5-этинилпиридин-2-ил)октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина (S8). Указанное в заголовке соединение **S8** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S8a**. МС (ИЭР) m/z 244,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,56 (dd, J = 8,9, 0,8 Гц, 1H), 4,23 - 4,04 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 11,4, 3,4 Гц, 1H), 3,81 (dd, J = 11,1, 3,1 Гц, 1H), 3,73 (t, J = 11,5 Гц, 1H), 3,32 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,86 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 2,72 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 2,54 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 2,49 - 2,25 (m, 2H).



S9a **S9**

Синтез (S)-8-(5-иодпиридин-2-ил)октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина (S9a). Указанное в заголовке соединение **S9a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением (R)-октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина дигидрохлорида. МС (ИЭР) m/z 346,1 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-8-(5-этинилпиридин-2-ил)октагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазина (S9). Указанное в заголовке соединение **S9** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1,** но с применением соединения **S9a**. МС (ИЭР) m/z 244,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,56 (dd, J = 8,9, 0,8 Гц, 1H), 4,23 - 4,04 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 11,4, 3,4 Гц, 1H), 3,81 (dd, J = 11,1, 3,1 Гц, 1H), 3,73 (t, J = 11,5 Гц, 1H), 3,32 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 2H), 2,86 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 2,72 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 2,54 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 2,49 - 2,25 (m, 2H).

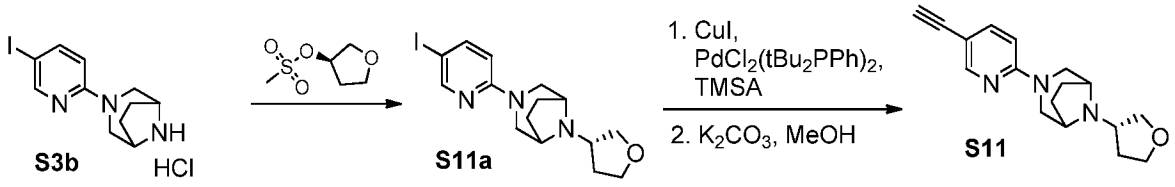


S10a **S10**

1-(5-Иодпиридин-2-ил)-4-(3-метилоксетан-3-ил)пиперазин (S10a). 1-Бензил-4-(3-

метилоксетан-3-ил)пиперазин (6,75 г, 27,4 ммоль) и палладий (10% на угле, 1,46 г, 1,37 ммоль) в EtOH (55 мл) объединяли в колбе Парра и встряхивали в гидрогенизаторе в течение ночи при 310 кПа (45 PSI). Реакционную смесь фильтровали через целит, отфильтрованный осадок промывали посредством 25% MeOH/ДХМ, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с 2-фтор-5-иодпиридином с получением указанного в заголовке соединения **S10a** согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**. МС (ИЭР) m/z 360,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,31 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,62 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,26 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 3,54 (s, 4H), 2,44 (s, 5H), 1,37 (s, 3H).

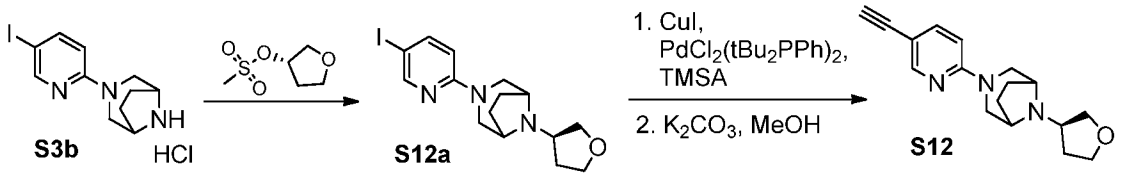
1-(5-Этинилпиридин-2-ил)-4-(3-метилоксетан-3-ил)пиперазин (S10). Указанное в заголовке соединение **S10** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S10a**. МС (ИЭР) m/z 258,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 9,0, 0,8 Гц, 1H), 4,78 - 4,52 (m, 2H), 4,28 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 3,65 - 3,48 (m, 4H), 3,43 (s, 1H), 2,59 - 2,39 (m, 4H), 1,38 (d, J = 0,7 Гц, 3H).



Синтез 3-(5-иодпиридин-2-ил)-8-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-3,8-диазабицикло [3.2.1]октана (S11a). Раствор соединения **S3b** (1,0 г, 3,173 ммоль), (R)-тетрагидрофуран-3-илметансульфоната (965 мг, 5,807 ммоль) и карбоната калия (1754 мг, 12,69 ммоль) в CH_3CN (15 мл) нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-5% MeOH/EtOAc) с получением соединения **S11a** (355,2 мг, 29 %). МС (ИЭР) m/z 386,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,22 (dd, J = 2,3, 0,7 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,29 (dd, J = 9,0, 0,7 Гц, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 3,76 (dt, J = 8,6, 7,6 Гц, 1H), 3,62 (ddd, J = 11,5, 8,9, 2,5 Гц, 2H), 3,55 (dd, J = 8,2, 6,9 Гц, 1H), 3,33 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 3,20 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 3,11 - 2,97 (m, 3H), 2,02 (dtd, J = 12,1, 7,4, 4,7 Гц, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 1H), 1,67 - 1,56 (m, 2H).

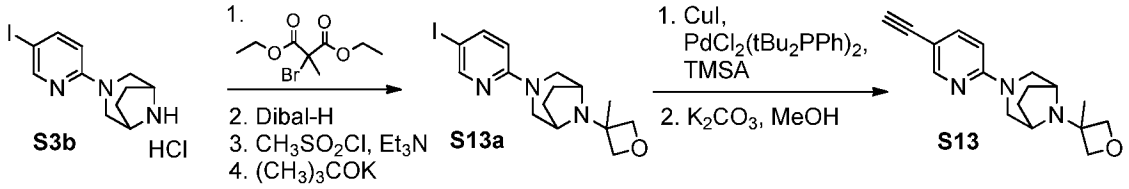
Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-8-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-3,8-

диазабицикло[3.2.1]октана (S11). Указанное в заголовке соединение **S11** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S11a**. МС (ИЭР) m/z 284,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 - 8,10 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,65 (dd, J = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 3,97 (td, J = 8,1, 4,5 Гц, 2H), 3,89 - 3,74 (m, 3H), 3,63 (dd, J = 8,4, 6,6 Гц, 1H), 3,48 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 3,12 (dt, J = 12,2, 3,5 Гц, 2H), 2,15 (ddd, J = 11,8, 8,2, 4,5 Гц, 1H), 2,03 (dd, J = 14,4, 7,3 Гц, 2H), 1,85 (dq, J = 12,0, 7,8 Гц, 1H), 1,69 (d, J = 9,1 Гц, 2H).



Синтез 3-(5-иодпиридин-2-ил)-8-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1] октана (S12a). Указанное в заголовке соединение **S12a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S11a**, но с применением (S)-тетрагидрофуран-3-илметансульфоната. МС (ИЭР) m/z 386,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,28 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,62 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,36 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 3,90 - 3,75 (m, 1H), 3,68 (ddd, J = 11,6, 8,8, 2,5 Гц, 2H), 3,61 (dd, J = 8,2, 6,9 Гц, 1H), 3,39 (q, J = 2,7 Гц, 1H), 3,26 (dt, J = 5,0, 2,1 Гц, 1H), 3,18 - 3,04 (m, 3H), 2,17 - 2,01 (m, 1H), 1,97 (dd, J = 9,4, 5,6 Гц, 2H), 1,90 - 1,77 (m, 1H), 1,74 - 1,63 (m, 2H).

Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-8-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S12). Указанное в заголовке соединение **S12** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S12a**. МС (ИЭР) m/z 284,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 - 8,07 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,65 (dd, J = 8,8, 0,9 Гц, 1H), 3,96 (td, J = 8,1, 4,5 Гц, 2H), 3,88 - 3,74 (m, 3H), 3,63 (dd, J = 8,4, 6,6 Гц, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,24 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 3,12 (dt, J = 12,1, 3,4 Гц, 2H), 2,26 - 2,09 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 14,1, 7,5 Гц, 2H), 1,85 (dq, J = 12,0, 8,0 Гц, 1H), 1,69 (d, J = 9,1 Гц, 2H).



Синтез 3-(5-иодпиридин-2-ил)-8-(3-метилоксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S13a) Суспензию соединения **S3b** (3 г, 9,519 ммоль), диэтил-2-бром-2-метилмалоната (2,25 мл, 11,78 ммоль) и карбоната натрия (1,19 г, 19,19 ммоль) в NMP (30 мл) в герметично закрываемой пробирке емкостью 100 мл перемешивали при 70 °C в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc и дважды промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 фильтровали, и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10-20% EtOAc/гексаны) с получением диэтил-2-(3-(5-иодпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилмалоната (2,32 г, 50%). МС (ИЭР) m/z 488,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,27 (dd, J = 2,4, 0,7 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,51 - 6,27 (m, 1H), 4,37 - 4,07 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 2H), 3,29 - 3,07 (m, 2H), 1,77 - 1,63 (m, 4H), 1,62 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,2 Гц, 6H).

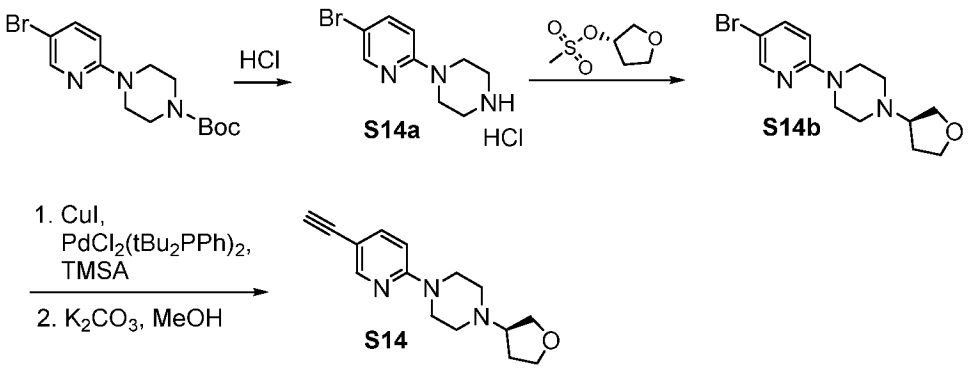
К раствору диэтил-2-(3-(5-иодпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилмалоната (907,9 мг, 1,863 ммоль) в ДХМ (40 мл) при -78°C добавляли Dibal-H (1,0 М в толуоле, 93 мл). Полученную реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли Dibal-H (1,0 М в ДХМ, 16 мл), полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем охлаждали до 0°C и разбавляли посредством Et_2O. Медленно добавляли воду (4,4 мл), 15% NaOH (4,4 мл), затем воду (10,9 мл), полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли Na_2SO_4, полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, после чего отфильтровывали соли с получением 2-(3-(5-иодпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропан-1,3-диола (2,059 г, 65%). МС (ИЭР) m/z 404,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (dd, J = 2,4, 0,7 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 3,91 - 3,66 (m, 4H), 3,49 (s, 4H), 3,10 - 2,88 (m, 2H), 1,83 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 1,72 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 1,00 (s, 3H).

К раствору 2-(3-(5-иодпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропан-1,3-диола (2,06 г, 5,106 ммоль) и триэтиламина (1,5 мл, 10,76 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0°C добавляли метансульфонилхлорид (0,40 мл, 5,169 ммоль). Полученную реакционную

смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (25-50% EtOAc/гексаны) с получением 3-хлор-2-(3-(5-иодпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропан-1-ола (441,6 мг, 20,5%). МС (ИЭР) m/z 422,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,27 (dd, J = 2,4, 0,7 Гц, 1Н), 7,62 (dd, J = 8,9, 2,4 Гц, 1Н), 6,35 (dd, J = 9,0, 0,7 Гц, 1Н), 4,63 (s, 1Н), 3,90 - 3,63 (m, 4Н), 3,56 (d, J = 5,1 Гц, 1Н), 3,35 (s, 1Н), 3,06 (dt, J = 11,8, 3,0 Гц, 2Н), 2,87 (t, J = 13,5 Гц, 1Н), 2,66 (d, J = 14,0 Гц, 1Н), 1,88 (dt, J = 9,9, 4,9 Гц, 2Н), 1,76 - 1,63 (m, 2Н), 1,57 (s, 3Н).

К раствору 3-хлор-2-(3-(5-иодпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропан-1-ола (418,5 мг, 0,992 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°С добавляли *трет*-бутоксид калия (1,0 М в ТГФ, 3 мл). Через 10 мин реакционную смесь гасили водой, разбавляли посредством EtOAc и промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (50-100% EtOAc/гексаны) с получением соединения **S13a** (222,8 мг, выход 58%). МС (ИЭР) m/z 386,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,27 (dd, J = 2,4, 0,7 Гц, 1Н), 7,61 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1Н), 6,35 (dd, J = 9,0, 0,7 Гц, 1Н), 3,68 (ddd, J = 11,5, 4,4, 2,6 Гц, 2Н), 3,49 - 3,34 (m, 1Н), 3,30 (q, J = 2,7 Гц, 1Н), 3,07 (dd, J = 11,6, 2,5 Гц, 2Н), 2,70 (dd, J = 5,0, 0,7 Гц, 1Н), 2,64 - 2,53 (m, 2Н), 2,39 (d, J = 13,2 Гц, 1Н), 1,96 - 1,79 (m, 2Н), 1,68 - 1,57 (m, 2Н), 1,42 (d, J = 0,6 Гц, 3Н).

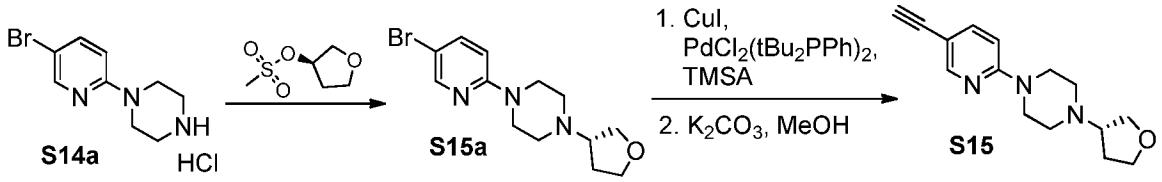
Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-8-(3-метилоксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S13). Указанное в заголовке соединение **S13** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S13a**. МС (ИЭР) m/z 284,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,15 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1Н), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1Н), 6,64 (dd, J = 9,0, 0,8 Гц, 1Н), 3,91 - 3,74 (m, 3Н), 3,50 - 3,43 (m, 1Н), 3,42 (s, 1Н), 3,39 - 3,32 (m, 1Н), 3,08 (dt, J = 11,7, 1,9 Гц, 3Н), 2,72 (dd, J = 4,9, 0,7 Гц, 2Н), 2,66 (d, J = 13,3 Гц, 1Н), 2,60 (d, J = 4,9 Гц, 1Н), 2,43 (d, J = 13,3 Гц, 1Н), 1,94 (dd, J = 9,4, 5,5 Гц, 3Н), 1,69 - 1,57 (m, 2Н), 1,42 (d, J = 0,6 Гц, 4Н).



Синтез 1-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазина гидрохлорида (S14a) К раствору *трет*-бутил-4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (5 г, 14,61 ммоль) в ДХМ (60 мл) и MeOH (18 мл) добавляли HCl (4,0 М в диоксанах, 18 мл, 72 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи**.** Реакционную смесь разбавляли посредством ДХМ и промывали посредством 2 н. NaOH. Водный слой дважды подвергали экстракции посредством ДХМ, и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **S14a** (3,2 г, 90,4%). МС (ИЭР) m/z 242,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,18 (dd, J = 2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 9,1, 0,7 Гц, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 4H), 3,09 - 2,87 (m, 4H).

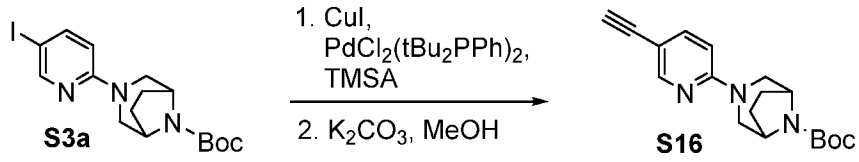
Синтез (R)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазина (S14b). Указанное в заголовке соединение **S14a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S11a**, но с применением соединения **S14a** и (S)-тетрагидрофуран-3-илметансульфоната. МС (ИЭР) m/z 312,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,19 (dd, J = 2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 9,0, 0,7 Гц, 1H), 3,96 (td, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 8,7, 6,8 Гц, 1H), 3,80 (td, J = 8,4, 7,5 Гц, 1H), 3,69 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3,52 (t, J = 5,3 Гц, 4H), 3,01 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 2,63 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 2,57 - 2,46 (m, 2H), 2,07 (ddd, J = 9,9, 7,1, 3,3 Гц, 1H), 1,90 (q, J = 11,1, 9,5 Гц, 1H).

Синтез (R)-1-(5-этинилпиридин-2-ил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазина (S14). Указанное в заголовке соединение **S14** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S14b**. МС (ИЭР) m/z 258,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,95 (dt, J = 8,5, 4,3 Гц, 1H), 3,90 (dd, J = 8,8, 7,0 Гц, 2H), 3,76 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 8,8, 6,6 Гц, 1H), 3,58 (t, J = 5,2 Гц, 4H), 3,43 (s, 1H), 3,09 - 2,97 (m, 1H), 2,65 (dt, J = 10,6, 5,2 Гц, 2H), 2,54 (dt, J = 11,2, 5,2 Гц, 2H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 1H).

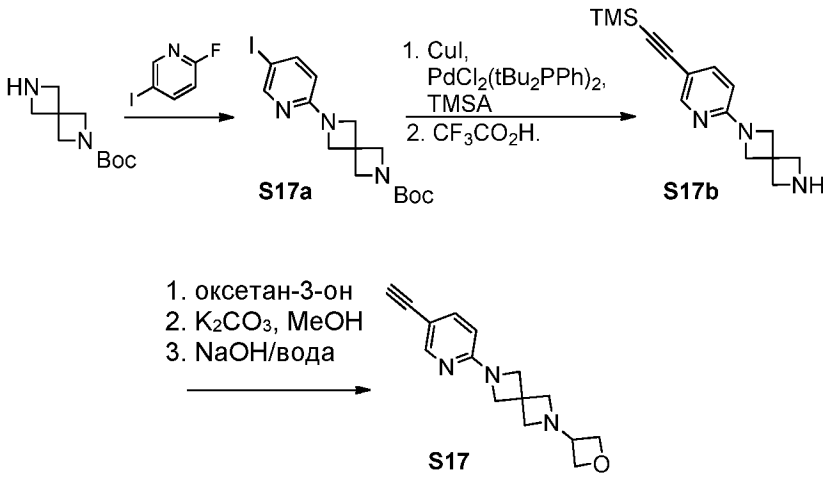


Синтез (S)-1-(5-бромпиридин-2-ил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазина (S15a). Указанное в заголовке соединение **S15a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S11a**, но с применением соединения **S14a.** МС (ИЭР) m/z 312,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,18 (dd, J = 2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 9,0, 2,6 Гц, 1H), 6,53 (dd, J = 9,1, 0,7 Гц, 1H), 3,96 (td, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 8,6, 6,8 Гц, 1H), 3,80 (td, J = 8,4, 7,5 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 8,7, 6,7 Гц, 1H), 3,52 (dd, J = 5,9, 4,5 Гц, 4H), 3,00 (p, J = 7,1 Гц, 1H), 2,63 (dt, J = 10,7, 5,2 Гц, 2H), 2,50 (dt, J = 10,8, 5,1 Гц, 2H), 2,17 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,79 (m, 1H).

Синтез (S)-1-(5-этинилпиридин-2-ил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазина (S15). Указанное в заголовке соединение **S15** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S15a**. МС (ИЭР) m/z 258,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,09 (dd, J = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,66 (dd, J = 9,0, 0,8 Гц, 1H), 3,86 (dt, J = 8,6, 4,3 Гц, 1H), 3,80 (dd, J = 8,9, 7,0 Гц, 2H), 3,67 (td, J = 8,4, 7,2 Гц, 1H), 3,59 (dd, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 3,49 (t, J = 5,2 Гц, 4H), 3,34 (s, 1H), 3,02 - 2,86 (m, 1H), 2,55 (dt, J = 10,7, 5,2 Гц, 2H), 2,44 (dt, J = 11,1, 5,2 Гц, 2H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H).



Синтез *трет*-бутил-3-(5-этинилпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (S16). Указанное в заголовке соединение **S16** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S3a**. МС (ИЭР) m/z 313,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,69 (dd, J = 8,9, 0,9 Гц, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 2H), 4,04 - 3,95 (m, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,02 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 1,94 (dd, J = 8,7, 4,4 Гц, 2H), 1,75 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 1,48 (s, 9H).



Синтез *трет*-бутил-6-(5-иодпиридин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (S17a).

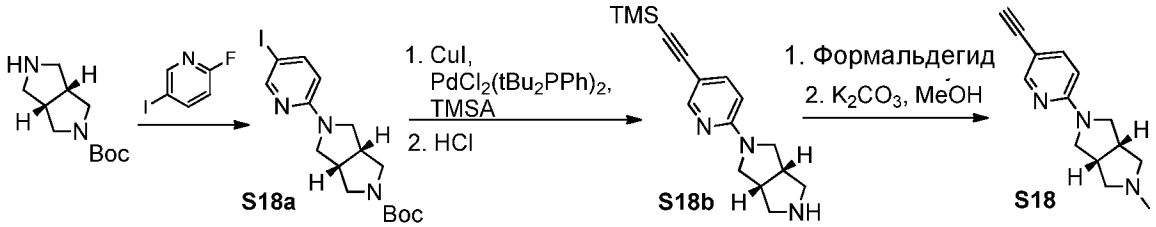
Указанное в заголовке соединение **S17a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением *трет*-бутил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата. МС (ИЭР) m/z 401,9 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,28 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,14 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,13 (s, 4H), 4,10 (s, 4H), 1,44 (s, 9H).

Синтез 6-(5-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептана (S17b). Раствор соединения **S17a** (1,048 мг, 2,612 ммоль), CuI (0,111 г, 0,583 ммоль), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (0,163 г, 0,261 ммоль), TMSA (2,1 мл, 14,75 ммоль), Et_3N (2,7 мл, 19,48 ммоль) в CH_3CN (20 мл) при 0°C дегазировали аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, после чего охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc, промывали раствором $NaHCO_3$ и сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20-40% EtOAc/Hex) с получением желаемого продукта (760 мг, 78%). Указанный продукт (0,4 г, 1076,58 мкмоль) растворяли в ДХМ (5 мл), и добавляли трифторуксусную кислоту (1000 мкл, 13,07 ммоль), полученную смесь перемешивали при 0°C. Через 4 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли толуолом (5 мл) и концентрировали с получением соединения **S17b** (0,54 г, 100,1%). МС (ИЭР) m/z 272,1 $[M+H]^+$.

Синтез 6-(5-этинилпиридин-2-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2-азаспиро[3.3]гептана (S17)

К суспензии соединения **S17b** (538 мг, 1,08 ммоль) с триэтиламином (0,3 мл, 2,154 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (2-MeTHF) (4 мл) и AcOH (0,2 мл) добавляли оксетан-3-он (234 мг, 3,247 ммоль) в 2-MeTHF (1 мл), а затем цианоборогидрид натрия (209 мг, 3,326

ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 18 ч реакционную смесь гасили раствором $NaHCO_3$ и распределяли с применением EtOAc. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (50-75% EtOAc/Hex). Полученный продукт растворяли в MeOH (5 мл), добавляли карбонат калия (0,28 г, 2,05 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 48 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли посредством EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2,0 мл), и добавляли раствор гидроксида натрия (2 М, 2 мл), полученную смесь нагревали до 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли посредством EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **S17.** МС (ИЭР) m/z 256,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,09 (dd, J = 2,2, 0,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 6,36 (dd, J = 8,7, 0,8 Гц, 1H), 4,72 (td, J = 6,7, 0,5 Гц, 3H), 4,45 (ddd, J = 6,8, 4,9, 0,6 Гц, 3H), 4,13 (s, 5H), 3,76 (tt, J = 6,5, 4,9 Гц, 1H), 3,50 (s, 5H), 3,44 (s, 1H).

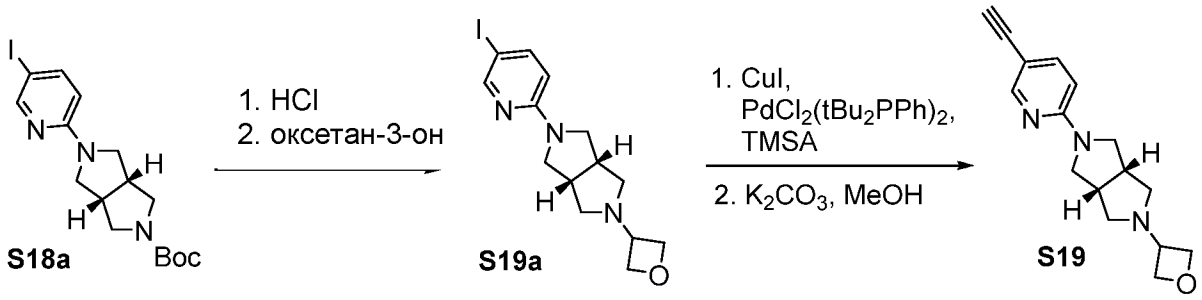


Синтез *трет*-бутил-(3aR,6aS)-5-(5-иодпиридин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилата (S18a) Указанное в заголовке соединение **S18a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением *трет*-бутил-(3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилата. МС (ИЭР) m/z 415,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,28 (dd, J = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,19 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 10,7, 7,0 Гц, 4H), 3,51 - 3,17 (m, 4H), 2,99 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H).

Синтез (3aR,6aS)-2-(5-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)октагидропирроло[3,4-c]пиррола (S18b). Раствор соединения **S18a** (0,986 г, 2,374 ммоль), CuI (0,099 г, 0,522 ммоль), $PdCl_2(tBu_2PPh)_2$ (0,148 г, 0,237 ммоль), TMSA (1,9 мл, 13,35 ммоль), Et_3N (2,5 мл,

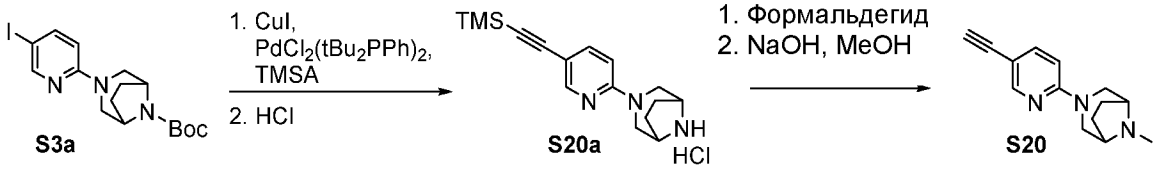
18,04 ммоль) в CH_3CN (8 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10-30% EtOAc/Hex), полученный продукт (0,68 г, 1,75 ммоль) растворяли в смеси ДХМ (8 мл) и MeOH (2 мл), и добавляли HCl (4,0 M в диоксанах, 2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, разбавляли посредством ДХМ, промывали 2 н. раствором NaOH. Водный слой подвергали реэкстракции посредством ДХМ, и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **S18b** (0,56 г, 112,7%). МС (ИЭР) m/z 286,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,82 (dd, J = 2,1, 0,7 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 9,5, 2,1 Гц, 1H), 6,88 (dd, J = 9,5, 0,9 Гц, 1H), 3,78 - 3,63 (m, 2H), 3,59 - 3,48 (m, 2H), 3,46 - 3,34 (m, 3H), 3,25 - 3,10 (m, 3H), -0,00 (s, 9H).

Синтез (3aR,6aS)-2-(5-этинилпиридин-2-ил)-5-метилоктагидропирроло[3,4-c]пиррола (S18). К раствору соединения **S18b** (0,25 г, 0,701 ммоль) в ДХЭ (6 мл) добавляли раствор формальдегида (0,30 мл, 8,143 ммоль) и уксусную кислоту (0,025 мл, 4,367 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли цианоборогидрид натрия (165,1 мг, 2,63 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 45 мин, после чего охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc, промывали солевым раствором, водный слой подвергали реэкстракции посредством EtOAc, экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в MeOH (5 мл), и добавляли карбонат калия (0,29 г, 2,1 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 18 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли посредством EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **S18** (0,15 г, 87%). МС (ИЭР) m/z 228,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,19 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,58 (dd, J = 8,9, 0,8 Гц, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,54 (dd, J = 9,7, 4,0 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H).



Синтез (3aR,6aS)-2-(5-иодпиридин-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидропирроло[3,4-c]пиррола (S19a) Указанное в заголовке соединение **S19a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением соединения **S18a**. МС (ИЭР) m/z 372,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 (dd, J = 2,3, 0,7 Гц, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,9, 2,3, 0,8 Гц, 1H), 6,43 (dd, J = 9,0, 0,7 Гц, 1H), 4,69 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 2H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 10,8, 3,1 Гц, 2H), 3,02 (td, J = 7,3, 3,7 Гц, 2H), 2,88 - 2,71 (m, 2H), 2,42 (dd, J = 9,4, 4,0 Гц, 2H).

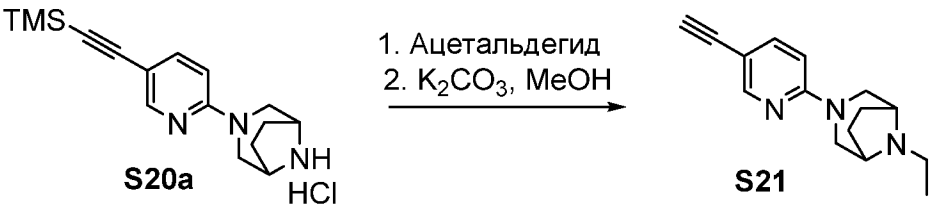
Синтез (3aR,6aS)-2-(5-этинилпиридин-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидропирроло[3,4-c]пиррола (S19). Указанное в заголовке соединение **S19** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S19a.** МС (ИЭР) m/z 270,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,05 (dd, J = 2,2, 0,8 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,43 (dd, J = 8,9, 0,8 Гц, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 2H), 4,59 - 4,44 (m, 2H), 3,64 - 3,45 (m, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 4H), 2,95 (dq, J = 7,5, 3,9 Гц, 2H), 2,70 (dd, J = 9,6, 7,1 Гц, 1H), 2,36 (dd, J = 9,5, 4,0 Гц, 2H).



Синтез 3-(5-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (S20a) Указанное в заголовке соединение **S20a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S19a**, но с применением соединения **S3a**. МС (ИЭР) m/z 286,1 $[M+H]^+$.

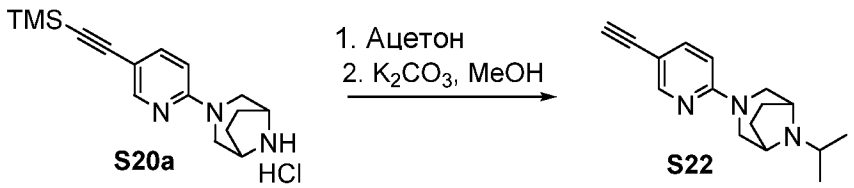
Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S20) К раствору соединения **S20a** (0,2 г, 0,7 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли раствор формальдегида (0,13 мл, 3,5 ммоль) и уксусную кислоту (0,03 мл, 0,51 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли цианоборогидрид натрия (132,09 мг, 2,1 ммоль). Через 5 ч добавляли

MeOH (2 мл) и NaOH (2 н., 2 мл), и полученную смесь перемешивали в течение еще 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли посредством EtOAc, промывали солевым раствором, водный слой подвергали реэкстракции посредством EtOAc, экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 100% EtOAc до 5-10% MeOH/EtOAc) с получением соединения **S20** (62,6 мг, 39,3%). МС (ИЭР) m/z 228,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,16 (dd, J = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,66 (dd, J = 8,9, 0,9 Гц, 1H), 3,86 (dd, J = 12,5, 2,4 Гц, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,08 (dd, J = 12,3, 2,3 Гц, 3H), 2,36 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 2,07 (dt, J = 7,1, 3,2 Гц, 2H), 1,68 (t, J = 6,8 Гц, 2H).

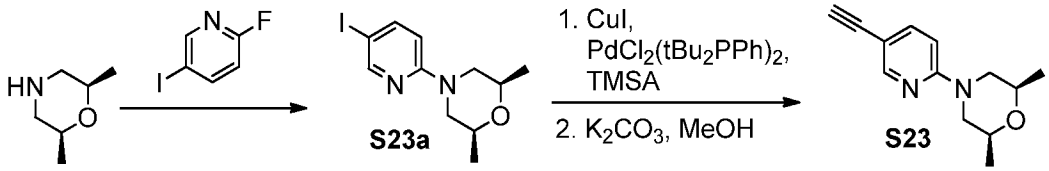


Синтез 8-этил-3-(5-этинилпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S21) К раствору соединения **S20a** (0,24 г, 0,83 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (2 мл) добавляли ацетальдегид (0,5 мл, 8,90 ммоль) и уксусную кислоту (0,04 мл, 0,7 ммоль). Через 18 ч добавляли цианоборогидрид натрия (314 мг, 5,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи**,** разбавляли посредством EtOAc, промывали солевым раствором, водный слой подвергали реэкстракции посредством EtOAc, экстракт сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10-20% MeOH/EtOAc) с получением продукта (0,12 г, 0,39 ммоль), который растворяли в MeOH (5 мл), и добавляли карбонат калия (0,16 г, 1,17 ммоль), полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли посредством EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **S21** (0,09 г, 44%). МС (ИЭР) m/z 242,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,16 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,65 (dd, J = 8,9, 0,9 Гц, 1H), 3,85 (dd, J = 12,5, 2,4 Гц, 2H), 3,44 (dd, J = 4,6, 2,5 Гц, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,09 (dd, J = 12,2, 2,2 Гц, 2H), 2,52 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 2,00 (dt, J = 7,0,

3,1 Гц, 2H), 1,67 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,15 (t, J = 7,2 Гц, 3H).



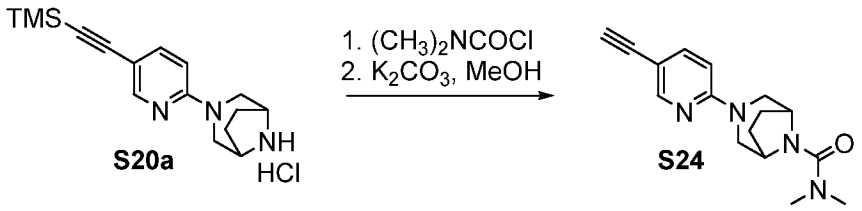
Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-8-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S22) К раствору соединения **S20a** (0,1 г, 0,35 ммоль) в метаноле (1,2 мл) добавляли ацетат натрия (28,74 мг, 0,35 ммоль), уксусную кислоту (21,04 мг, 0,35 ммоль) и ацетон (20,35 мг, 0,35 ммоль), полученную смесь перемешивали при 40°C. Через 1 ч добавляли цианоборогидрид натрия (44,03 мг, 0,7 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали при 40°C. Через 12 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли посредством EtOAc, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH/EtOAc). Полученный продукт растворяли в метаноле (1 мл), добавляли карбонат калия (0,05 г, 0,35 ммоль), и через 1 ч смесь концентрировали, разбавляли посредством EtOAc, промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **S22** (28 мг, 31,3%). МС (ИЭР) m/z 256,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,18 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 3,93 – 3,68 (m, 6H), 3,43 (s, 1H), 3,23 – 3,12 (m, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,07 – 1,92 (m, 3H), 1,75 (t, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,4 Гц, 8H).



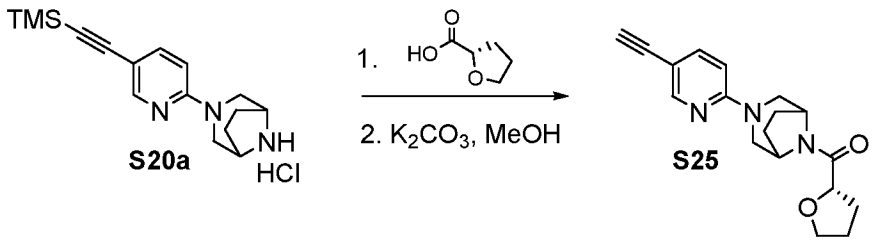
Синтез (2S,6R)-4-(5-иодпиридин-2-ил)-2,6-диметилморфолина (S23a) Указанное в заголовке соединение **S23a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением *(2S,6R)*-2,6-диметилморфолина. МС (ИЭР) m/z 319,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,32 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,70 (ddd, J = 10,6, 6,3, 2,6 Гц, 2H), 2,53 (t, J = 11,6 Гц, 2H), 1,26 (d, J = 6,2 Гц, 6H).

Синтез (2S,6R)-4-(5-этинилпиридин-2-ил)-2,6-диметилморфолина (S23) Указанное в

заголовке соединение **S23** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S23a**. МС (ИЭР) m/z 217,1 $[M+H]^+$.

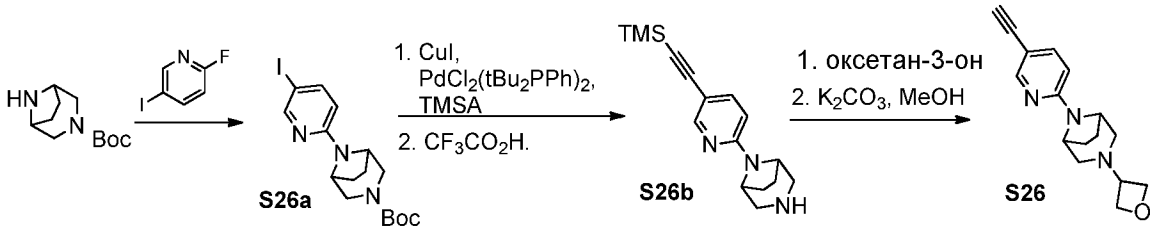


Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-N,N-диметил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксамида (S24) К раствору соединения **S20a** (200 мг, 0,558 ммоль) и Et_3N (0,3 мл, 2,164 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли диметилкарбамоилхлорид (0,055 мл, 0,601 ммоль). Полученную реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (5 мл), и добавляли K_2CO_3 (313 мг, 2,236 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 48 ч реакционную смесь концентрировали, после чего разбавляли посредством EtOAc и промывали солевым раствором. Органические экстракты сушили над Na_2SO_4 с получением соединения **S24** (123,9 мг, 78%). МС (ИЭР) m/z 276,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,69 (dd, J = 9,0, 0,8 Гц, 1H), 4,19 (dd, J = 4,5, 2,2 Гц, 3H), 3,98 (dd, J = 12,4, 2,5 Гц, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,11 (dd, J = 12,2, 2,1 Гц, 3H), 2,94 (s, 8H), 1,88 (dd, J = 8,5, 4,4 Гц, 3H), 1,71 (q, J = 6,7 Гц, 2H).



Синтез (3-(5-этинилпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метанона (S25) К соединению **S20a,** суспендированному в CH_2Cl_2 (10 мл), добавляли (S)-тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (0,12 мл, 1 ммоль), Et_3N (0,68 мл, 5 ммоль), затем HATU (0,48 г, 1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли посредством ДХМ и промывали водой. Органический

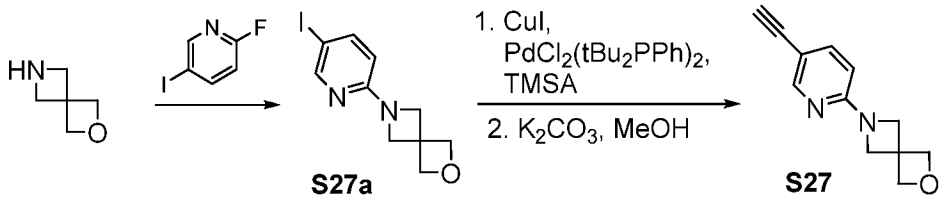
слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (20 мл), охлаждали до 5 °C, и добавляли карбонат калия (0,4 г, 3 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь гасили водой и солевым раствором, подвергали экстракции в ДХМ, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 60-100% EtOAc/гексаны до 5% MeOH/EtOAc) с получением соединения **S25** (0,23 г, 74,3%). МС (ИЭР) m/z 312,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,29 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,54 (dt, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,84 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 4,66 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,56 (ddd, J = 14,9, 7,4, 5,7 Гц, 2H), 4,12 (ddd, J = 20,9, 12,7, 2,3 Гц, 1H), 3,99 - 3,73 (m, 4H), 3,21 (dd, J = 12,1, 2,3 Гц, 1H), 3,14 (dd, J = 12,0, 2,4 Гц, 1H), 3,07 (s, 1H), 3,06 - 3,02 (m, 0H), 2,41 - 2,21 (m, 1H), 2,15 - 1,70 (m, 5H).



Синтез *трет*-бутил-8-(5-иодпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (S26a) Указанное в заголовке соединение **S26a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата. МС (ИЭР) m/z 415,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,31 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,78 (d, *J* = 52,7 Гц, 2H), 3,14 (dd, *J* = 50,9, 12,9 Гц, 2H), 2,06 – 1,77 (m, 4H), 1,45 (s, 12H).

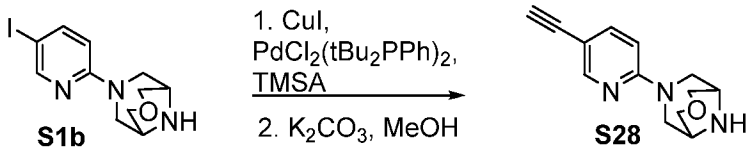
Синтез 8-(5-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S26b). Указанное в заголовке соединение **S26b** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S17b**, но с применением соединения **S26a**. МС (ИЭР) m/z 286,2 $[M+H]^+$.

Синтез 8-(5-этинилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S26). Указанное в заголовке соединение **S26** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S18**, но с применением оксетан-3-она. МС (ИЭР) m/z 270,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,61 (dt, J = 11,1, 5,5 Гц, 7H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 2,64 (dd, J = 10,9, 2,6 Гц, 3H), 2,23 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 2,14 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 1,99 (dd, J = 8,3, 4,2 Гц, 2H).

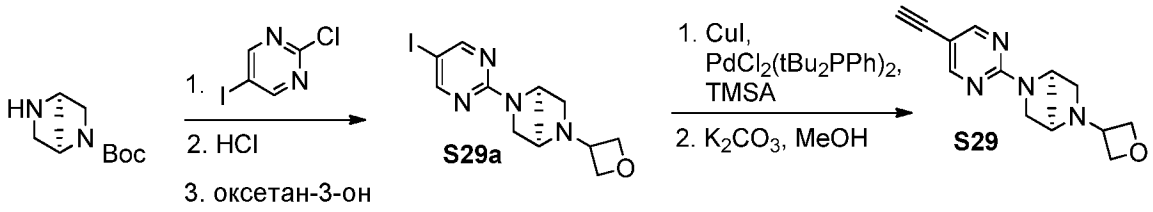


Синтез 5-иод-2-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридина (S27a). Указанное в заголовке соединение **S27a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,16 (dd, J = 2,4, 0,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,20 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,84 (s, 4H), 4,17 (s, 5H).

Синтез 5-этинил-2-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридина (S27). Указанное в заголовке соединение **S27** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S27a**. МС (ИЭР) m/z 201,1 $[M+H]^+$.



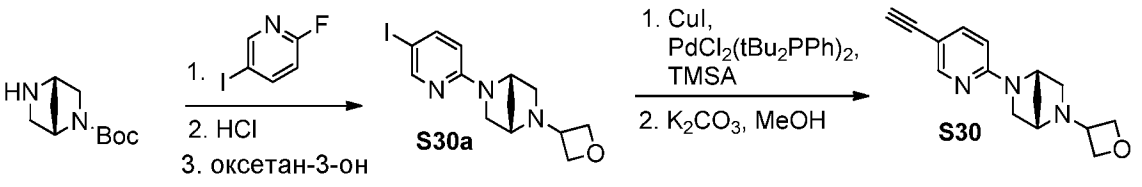
Синтез 7-(5-этинилпиридин-2-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонана (S28). Указанное в заголовке соединение **S28** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S1b**. МС (ИЭР) m/z 230,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,25 (s, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 1H), 6,48 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 3,93 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 3,59 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,00 (d, J = 1,1 Гц, 1H).



Синтез (1R,4R)-2-(5-иодпиримидин-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана (S29a) Указанное в заголовке соединение **S29a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S7a**, но с применением *трет*-

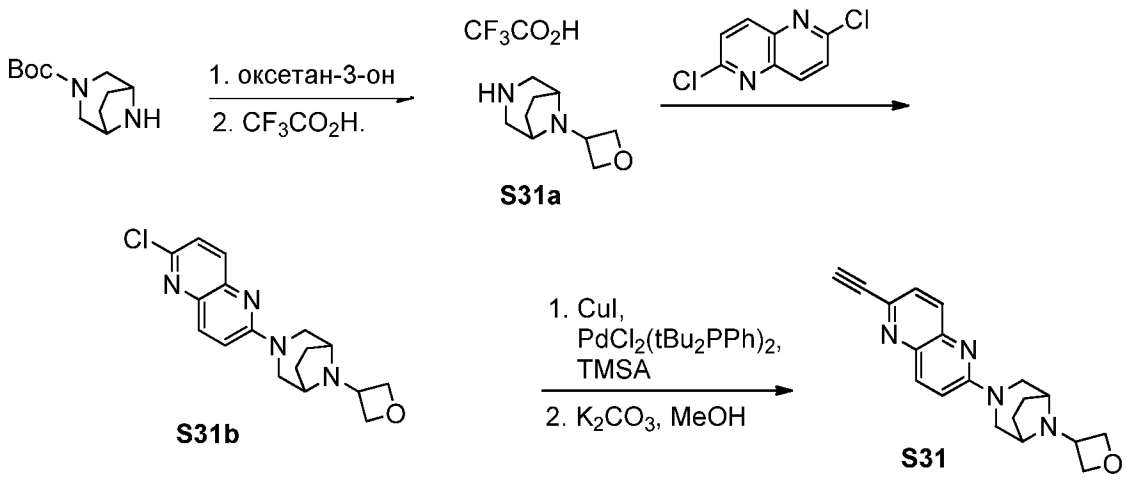
бутил-(1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата. МС (ИЭР) m/z 359,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,37 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,69 (dt, J = 10,0, 6,5 Гц, 2H), 4,55 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 4,48 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 3,98 (p, J = 6,3 Гц, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,46 (dd, J = 11,0, 1,6 Гц, 1H), 3,36 (dd, J = 10,8, 2,0 Гц, 1H), 2,98 (dd, J = 9,6, 2,0 Гц, 1H), 2,82 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 1,97 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 1,86 (d, J = 9,8 Гц, 1H).

Синтез (1R,4R)-2-(5-этинилпиридин-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана (S29) Указанное в заголовке соединение **S29** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S29a**. МС (ИЭР) m/z 257,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,39 (s, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,70 (dt, J = 9,5, 6,5 Гц, 2H), 4,52 (dt, J = 26,3, 6,0 Гц, 2H), 3,99 (p, J = 6,3 Гц, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,52 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,41 (dd, J = 11,0, 2,0 Гц, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,99 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,83 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 1,98 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 1,87 (d, J = 9,8 Гц, 1H).



Синтез (1S,4S)-2-(5-иодпиридин-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана (S30a) Указанное в заголовке соединение **S30a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением *трет*-бутил-(1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата. МС (ИЭР) m/z 358,0 $[M+H]^+$.

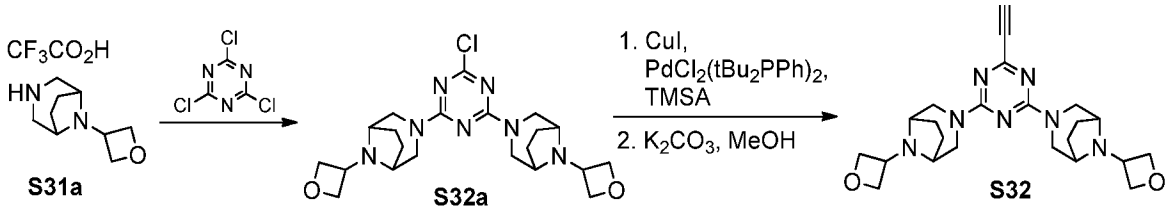
Синтез (1S,4S)-2-(5-этинилпиридин-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептана (S30) Указанное в заголовке соединение **S30** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S30a**. МС (ИЭР) m/z 256,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,12 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,11 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,53 (dt, J = 12,9, 6,5 Гц, 2H), 4,36 (dt, J = 31,2, 5,3 Гц, 2H), 3,82 (p, J = 5,9 Гц, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,91 (s, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 1H), 1,73 (d, J = 9,7 Гц, 1H).



Синтез 8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана 2,2,2-трифторацетата (S31a). Указанное в заголовке соединение **S31a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата с последующим снятием защитной группы Boc таким же образом, как и в случае синтеза соединения **S17b**. МС (ИЭР) m/z 169,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 4,79 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 4,66 (dd, J = 7,2, 5,2 Гц, 2H), 4,10 (tt, J = 6,8, 5,2 Гц, 1H), 3,76 (dq, J = 5,0, 2,3 Гц, 2H), 3,51 (dd, J = 13,6, 2,0 Гц, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 2,11 - 1,95 (m, 2H).

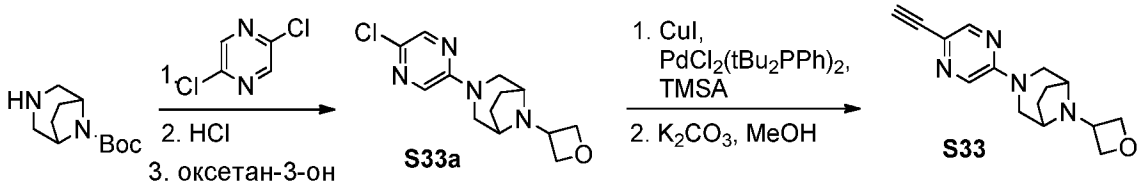
Синтез 2-хлор-6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,5-нафтиридина (S31b). Указанное в заголовке соединение **S31b** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением 2,6-дихлор-1,5-нафтиридина. МС (ИЭР) m/z 330,7 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,95 (dd, J = 9,5, 0,8 Гц, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 0,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,71 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4,58 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 4,05 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 3,74 - 3,63 (m, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 5H), 1,86 (dd, J = 9,1, 4,4 Гц, 2H).

Синтез 2-этинил-6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,5-нафтиридина (S31). Указанное в заголовке соединение **S31** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S31b**. МС (ИЭР) m/z 321,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,93 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,63 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4,50 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 4,01 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,61 (p, J = 6,0 Гц, 1H), 3,27 - 3,07 (m, 4H), 3,06 (s, 1H), 1,77 (dd, J = 8,9, 4,3 Гц, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 2H).



Синтез 3,3'-(6-хлор-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана) (S32a) Указанное в заголовке соединение **S32a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением соединения **S31a** и 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина. МС (ИЭР) m/z 448,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,70 (t, J = 6,2 Гц, 4H), 4,56 (s, 3H), 4,32 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,64 (h, J = 5,8 Гц, 2H), 3,21 - 3,04 (m, 8H), 1,89 - 1,73 (m, 4H), 1,71 - 1,51 (m, 5H).

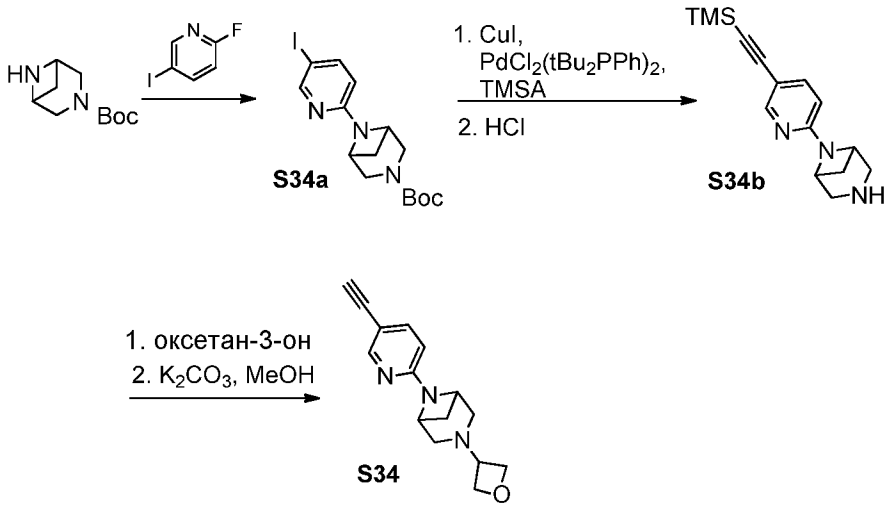
Синтез 3,3'-(6-этинил-1,3,5-триазин-2,4-диил)бис(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана) (S32). Указанное в заголовке соединение **S32** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S32a**. МС (ИЭР) m/z 438,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,55 (t, J = 6,2 Гц, 4H), 4,48 - 4,33 (m, 4H), 4,23 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 4,12 (t, J = 10,9 Гц, 2H), 3,49 (q, J = 5,7 Гц, 2H), 3,05 - 2,85 (m, 8H), 2,78 (s, 1H), 1,71 - 1,57 (m, 4H), 1,52 - 1,34 (m, 4H).



Синтез 3-(5-хлорпиразин-2-ил)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S33a) Указанное в заголовке соединение **S33a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением 2,5-дихлорпиразина. МС (ИЭР) m/z 281,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,72 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,58 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,77 (dd, J = 11,6, 2,3 Гц, 2H), 3,69 (ddd, J = 11,9, 6,5, 5,5 Гц, 1H), 3,23 (dd, J = 4,8, 2,6 Гц, 2H), 3,18 (dd, J = 11,5, 2,3 Гц, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,73 - 1,65 (m, 2H).

Синтез 3-(5-этинилпиразин-2-ил)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S33) Указанное в заголовке соединение **S33** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S33a**. МС (ИЭР) m/z 271,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,21 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 1,5 Гц, 1H),

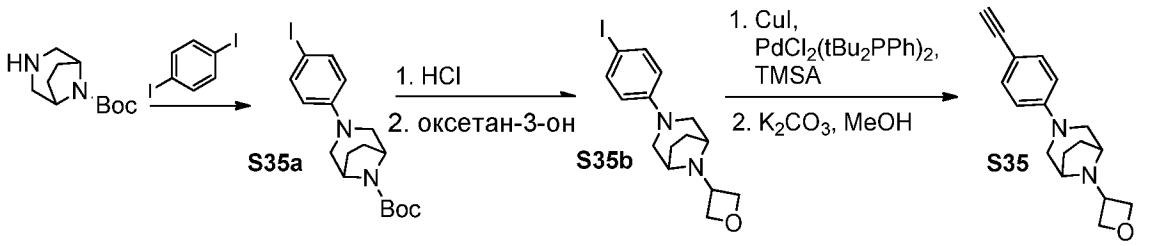
4,73 (dd, J = 6,3 Гц, 2H), 4,59 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,90 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,70 (p, J = 6,0 Гц, 1H), 3,27 - 3,18 (m, 4H), 3,17 (s, 1H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,57 (s, 1H).



Синтез *трет*-бутил-6-(5-иодпиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата (S34a) Указанное в заголовке соединение **S34a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением *трет*-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-карбоксилата. МС (ИЭР) m/z 401,8 $[M+H]^+$.

Синтез 6-(5-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана (S34b). Указанное в заголовке соединение **S34b** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением соединения **S34a**. МС (ИЭР) m/z 272,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 - 8,09 (m, 1H), 8,01 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,87 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,86 - 4,71 (m, 3H), 3,69 - 3,57 (m, 3H), 3,53 - 3,44 (m, 3H), 3,10 - 3,03 (m, 3H), 2,96 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 0,00 (s, 9H).

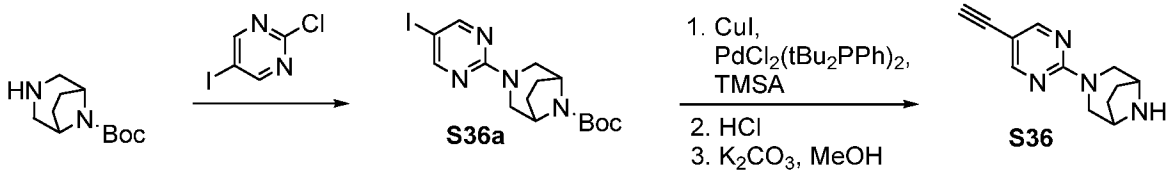
Синтез 6-(5-этинилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана (S34). Указанное в заголовке соединение **S34** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S34b**. МС (ИЭР) m/z 256,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,32 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,56 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 4,51 - 4,32 (m, 4H), 3,73 (s, 1H), 3,26 - 3,11 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 3,00 - 2,85 (m, 2H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,21 - 1,98 (m, 1H).



Синтез *трет*-бутил-3-(4-иодфенил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (S35a). Указанное в заголовке соединение **S35aa** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением 1,4-дииодбензола. МС (ИЭР) m/z 414,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,56 - 7,43 (m, 2H), 6,68 - 6,55 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,35 (dd, J = 11,2, 2,4 Гц, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,00 - 1,80 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

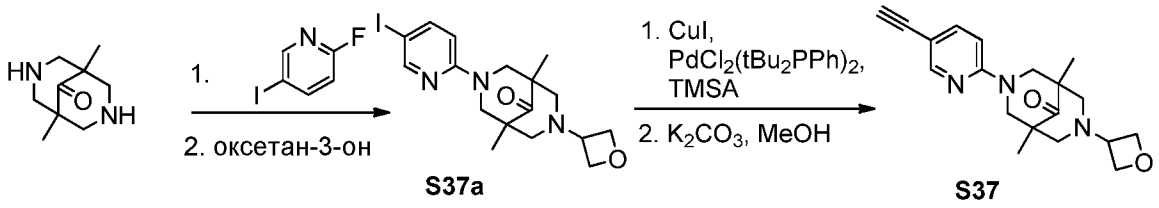
Синтез 3-(4-иодфенил)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S35b). Указанное в заголовке соединение **S35b** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением соединения **S35a**. МС (ИЭР) m/z 371,2 $[M+H]^+$.

Синтез 3-(4-этинилфенил)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S35). Указанное в заголовке соединение **S35** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S35b**. МС (ИЭР) m/z 269,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,19 - 7,08 (m, 2H), 6,53 - 6,40 (m, 2H), 4,49 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,18 (dd, J = 11,0, 2,5 Гц, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,84 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 2,75 (s, 1H), 1,72 - 1,47 (m, 4H).



Синтез *трет*-бутил-3-(5-иодпиримидин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (S36a). Указанное в заголовке соединение **S36a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением 2-хлор-5-иодпиримидина. МС (ИЭР) m/z 416,8 $[M+H]^+$.

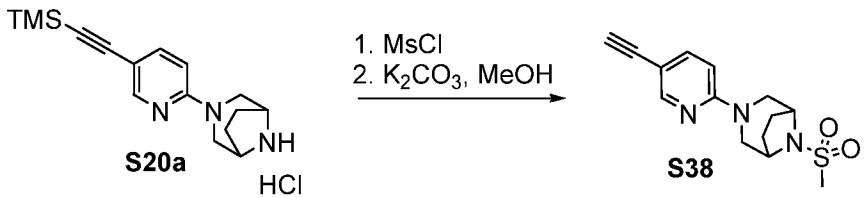
Синтез 3-(5-этинилпиримидин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S36). Указанное в заголовке соединение **S36** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S36a**. МС (ИЭР) m/z 215,2 $[M+H]^+$.



S37a **S37**

Синтез 3-(5-иодпиридин-2-ил)-1,5-диметил-7-(оксетан-3-ил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (S37a). Указанное в заголовке соединение **S37a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она. МС (ИЭР) m/z 428,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,34 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,37 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 4,15 (t, J = 6,4 Гц, 3H), 3,29 - 3,05 (m, 3H), 3,02 - 2,80 (m, 1H), 2,17 (dd, J = 11,2, 2,3 Гц, 2H), 1,55 (s, 2H), 1,03 (s, 6H).

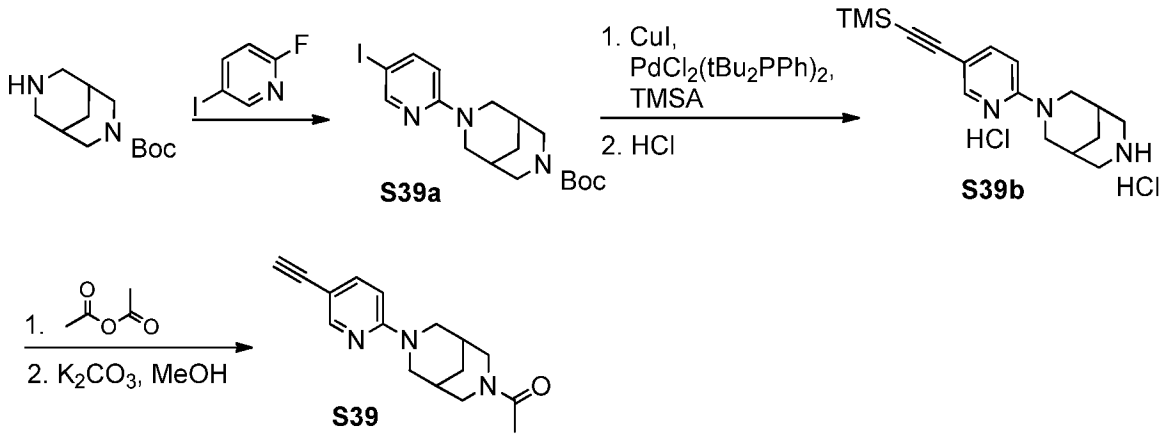
Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-1,5-диметил-7-(оксетан-3-ил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (S37) Указанное в заголовке соединение **S37** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S37a**. МС (ИЭР) m/z 326,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,34 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 4,34 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,12 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 3,24 - 2,99 (m, 3H), 2,91 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 2,17 (dd, J = 11,3, 2,3 Гц, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,03 (s, 6H).



S20a **S38**

Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-8-(метилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S38). К раствору соединения **S20a** (630 мг, 1,76 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,22 мл, 0,01 моль), полученную смесь охлаждали до 5°C, а затем добавляли метансульфонилхлорид (0,2 мл, 3,0 ммоль). Через 3 мин реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$, органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и остаток растворяли в MeOH (15 мл), полученный раствор охлаждали до 10°C, после чего добавляли K_2CO_3 (0,44 г, 0,01 моль). Через 15 мин осадок отфильтровывали, ополаскивали посредством 10% MeOH в воде и сушили под вакуумом с получением соединения **S38** (477 мг, 93,1%). МС (ИЭР) m/z 292,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,07 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц,

1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 6,26 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,12 (dd, J = 4,7, 2,4 Гц, 2H), 3,83 (dd, J = 12,3, 2,5 Гц, 2H), 2,92 (dd, J = 12,1, 2,1 Гц, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 1,65 - 1,56 (m, 2H).

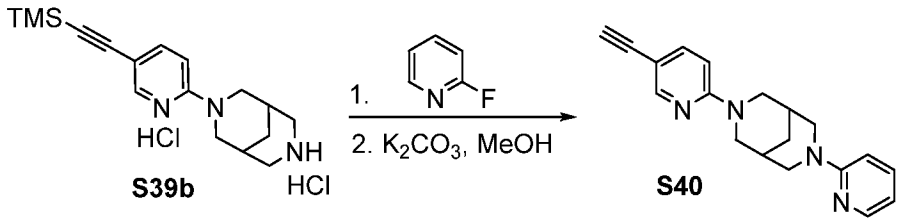


Синтез *трет*-бутил-7-(5-иодпиридин-2-ил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (S39a). Указанное в заголовке соединение **S39a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением *трет*-бутил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата. МС (ИЭР) m/z 430,2 $[M+H]^+$.

Синтез 3-(5-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана дигидрохлорида (S39b). Указанное в заголовке соединение **S39b** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S39a**. МС (ИЭР) m/z 300,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,97 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,30 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,21 (t, J = 11,5 Гц, 2H), 3,12 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,87 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 1,78 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 0,00 (s, 9H).

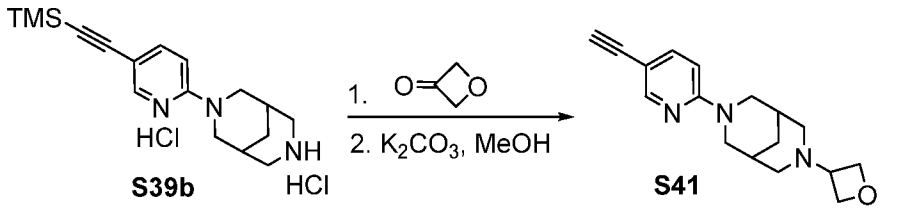
Синтез 1-(7-(5-этинилпиридин-2-ил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)этан-1-она (S39). К смеси соединения **S39b** (0,39 г, 1 ммоль) и Et_3N (0,73 мл, 0,01 моль) в ДХМ (10 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,14 мл, 1 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь гасили посредством 1 М NaOH, слои разделяли, и органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали, и остаток растворяли в MeOH (20 мл), после чего добавляли K_2CO_3 (0,44 г, 3 ммоль). Через 20 мин реакционную смесь разбавляли посредством ДХМ, промывали водой, органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 60-100% EtOAc/гексаны до 5% MeOH/EtOAc) с получением соединения **S39** (111 мг, 39%). МС (ИЭР) m/z 270,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,12 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H),

6,69 (dd, J = 9,0, 0,8 Гц, 1H), 4,74 - 4,59 (m, 2H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 4,04 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3,42 (dt, J = 13,5, 2,7 Гц, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,11 (dddd, J = 11,1, 8,0, 3,2, 2,2 Гц, 2H), 2,87 (dt, J = 13,5, 2,6 Гц, 1H), 2,06 (q, J = 3,0 Гц, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,84 (s, 3H).



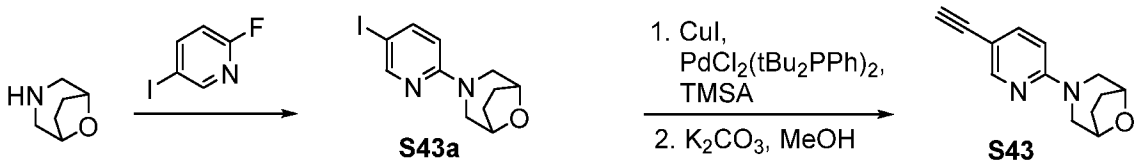
S39b **S40**

Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-7-(пиридин-2-ил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (S40). В пробирке для обработки микроволновым излучением смесь соединения S39b (0,21 г, 0,6 ммоль), 2-фторпиридина (0,1 мл, 1 ммоль), бикарбоната натрия (0,24 г, 3 моль) в NMP (1 мл) обрабатывали микроволновым излучением при 130°C в течение 20 мин, а затем при 150°C в течение 20 мин, после чего реакционную смесь разбавляли посредством ДХМ, промывали водой, органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **S40** (9 мг, 5%). МС (ИЭР) m/z 305,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,93 (dd, J = 5,1, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 6,39 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,36 - 6,30 (m, 2H), 4,39 - 4,17 (m, 4H), 3,15 - 3,02 (m, 5H), 2,93 (s, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 1,89 (d, J = 3,4 Гц, 2H).



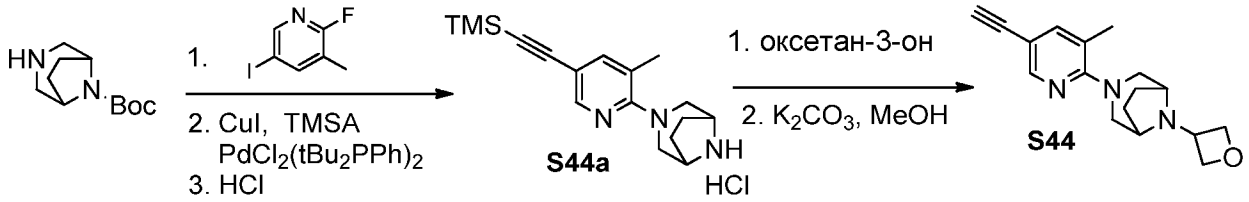
S39b **S41**

Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-7-(оксетан-3-ил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (S41). Указанное в заголовке соединение **S41** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением соединения **S39b**. МС (ИЭР) m/z 284,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 - 7,96 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,77 - 6,49 (m, 1H), 4,41 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,26 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4,19 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,31 (s, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 3H), 2,80 - 2,65 (m, 2H), 2,13 - 1,91 (m, 4H), 1,91 - 1,76 (m, 1H), 1,73 - 1,61 (m, 1H).z



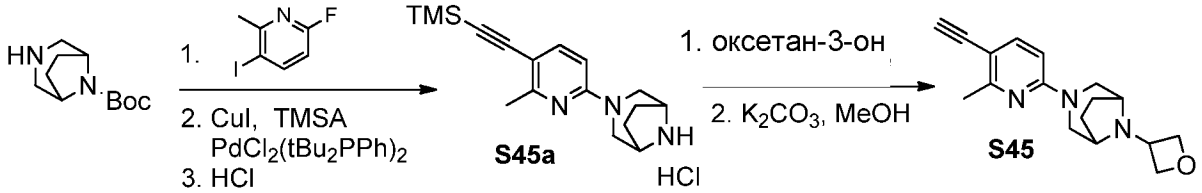
Синтез 3-(5-иодпиридин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (S43a). Указанное в заголовке соединение **S43a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1a**, но с применением 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана. МС (ИЭР) m/z 317,1 $[M+H]^+$.

Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (S43b). Указанное в заголовке соединение **S43** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S43a**. МС (ИЭР) m/z 215,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,67 (dd, J = 8,9, 0,8 Гц, 1H), 4,46 (dq, J = 4,4, 2,3 Гц, 2H), 3,86 (dt, J = 12,8, 1,1 Гц, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,07 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 3,03 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 2,02 - 1,74 (m, 4H).



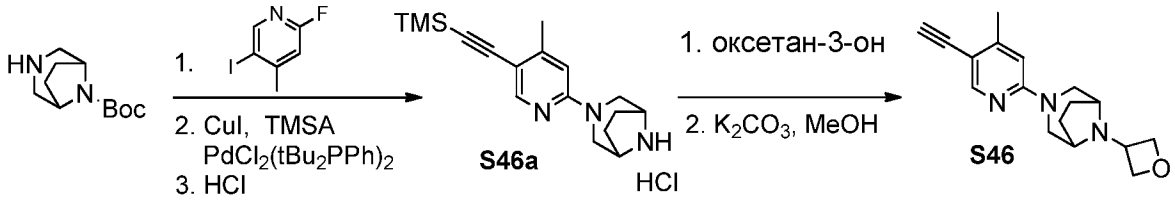
Синтез 3-(3-метил-5-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S44a) Указанное в заголовке соединение **S44a** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S3**, но с применением 2-фтор-5-иод-3-метилпиридина. МС (ИЭР) m/z 300,3 $[M+H]^+$.

Синтез 3-(5-этинил-3-метилпиридин-2-ил)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S44). Указанное в заголовке соединение **S44** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S3**, но с применением соединения **S44a**. МС (ИЭР) m/z 284,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,24 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 2,3 Гц, 0H), 7,43 (dd, J = 2,1, 0,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 1,9 Гц, 0H), 7,19 (d, J = 15,2 Гц, 0H), 5,80 (d, J = 15,1 Гц, 0H), 5,30 (s, 0H), 4,70 (t, J = 6,2 Гц, 3H), 4,59 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 3,18 (d, J = 30,6 Гц, 5H), 3,09 (s, 1H), 2,27 (s, 0H), 2,24 (s, 3H), 1,96 - 1,79 (m, 5H), 0,24 (d, J = 7,3 Гц, 0H), 0,15 (d, J = 6,0 Гц, 0H), 0,08 (s, 0H).



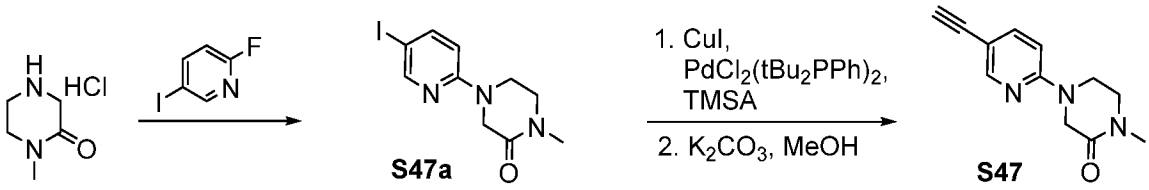
Синтез 3-(6-метил-5-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S45a) Указанное в заголовке соединение **S45a** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S3**, но с применением 6-фтор-3-иод-2-метилпиридина. МС (ИЭР) m/z 300,3 $[M+H]^+$.

Синтез 3-(5-этинил-6-метилпиридин-2-ил)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S45). Указанное в заголовке соединение **S45** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S3**, но с применением соединения **S45a**. МС (ИЭР) m/z 284,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,46 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,30 (s, 0H), 4,72 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,59 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 4,07 (d, J = 12,6 Гц, 0H), 3,89 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 3,71 (p, J = 6,0 Гц, 1H), 3,26 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3,24 (s, 0H), 3,23 (s, 1H), 3,19 (s, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,85 (dd, J = 11,5, 6,7 Гц, 2H), 1,70 (t, J = 6,7 Гц, 1H).



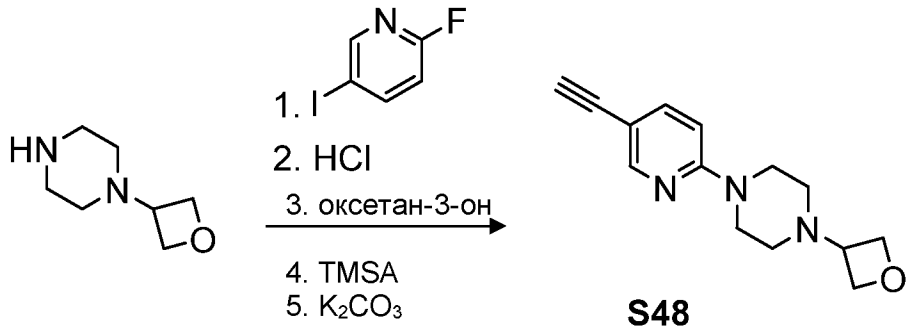
Синтез 3-(4-метил-5-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S46a) Указанное в заголовке соединение **S46a** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S3**, но с применением 2-фтор-5-иод-4-метилпиридина. МС (ИЭР) m/z 300,4 $[M+H]^+$.

Синтез 3-(5-этинил-4-метилпиридин-2-ил)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S46). Указанное в заголовке соединение **S46** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S3**, но с применением соединения **S46a**. МС (ИЭР) m/z 284,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,22 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,30 (s, 0H), 4,72 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 4,59 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,85 (dd, J = 11,8, 2,4 Гц, 2H), 3,70 (p, J = 6,0 Гц, 1H), 3,24 (s, 0H), 3,23 (s, 1H), 3,22 - 3,09 (m, 4H), 2,34 (d, J = 0,7 Гц, 3H), 1,85 (dd, J = 8,9, 4,3 Гц, 2H), 1,72 - 1,66 (m, 2H).

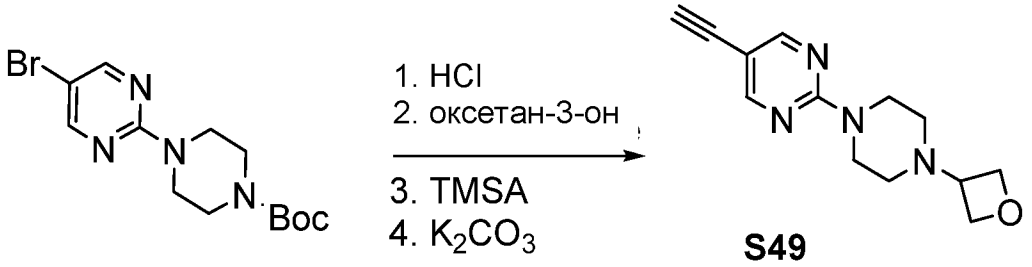


Синтез 4-(5-иодпиридин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-она (S47a). Указанное в заголовке соединение **S47a** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S1a**, но с применением 1-метилпиперазин-2-она гидрохлорида. МС (ИЭР) m/z 318,0 $[M+H]^+$.

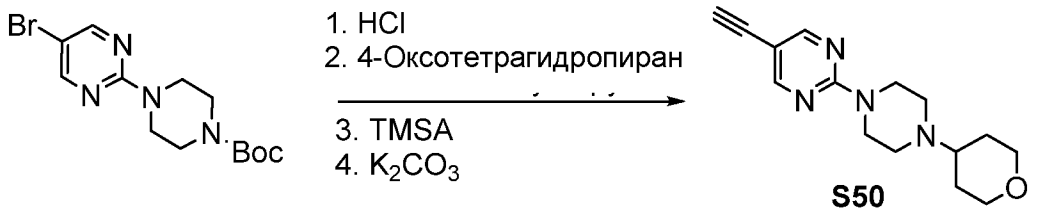
Синтез 3-(5-этинил-4-метилпиридин-2-ил)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана 4-(5-этинилпиридин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-она (S47). Указанное в заголовке соединение **S47** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S3**, но с применением соединения **S47a**. МС (ИЭР) m/z 216,1 $[M+H]^+$.



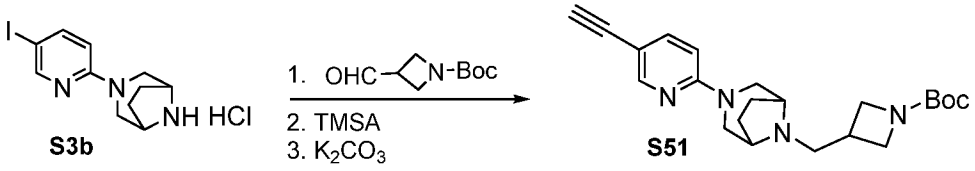
Синтез 1-(5-этинилпиридин-2-ил)-4-(оксетан-3-ил)пиперазина (S48). Указанное в заголовке соединение **S48** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S1**, но с применением 1-(оксетан-3-ил)пиперазина. МС (ИЭР) m/z 244,16 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,70 (t, J = 6,6 Гц, 3H), 4,63 (t, J = 6,2 Гц, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 6H), 3,55 - 3,47 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,52 - 2,37 (m, 6H), 1,27 (d, J = 13,9 Гц, 0H).



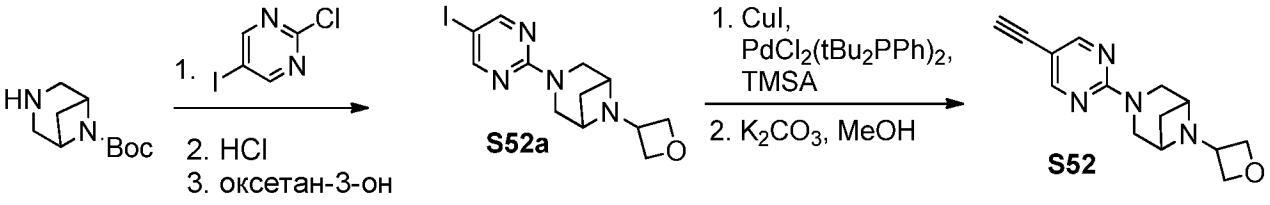
Синтез 5-этинил-2-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидина (S49). Указанное в заголовке соединение **S49** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S1**, но с применением *трет*-бутил-4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. МС (ИЭР) m/z 245,2 $[M+H]^+$.



Синтез 5-этинил-2-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)пиримидина (S50). Указанное в заголовке соединение **S50** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S1**, но с применением *трет*-бутил-4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата и 4-оксотетрагидропирана. МС (ИЭР) m/z 272,70 $[M+H]^+$.



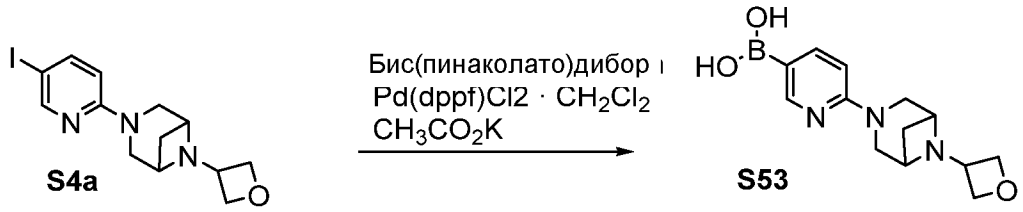
Синтез *трет*-бутил-3-((3-(5-этинилпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (S51). Указанное в заголовке соединение **S51** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S3b** и *трет*-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилата. МС (ИЭР) m/z 383,05 $[M+H]^+$.



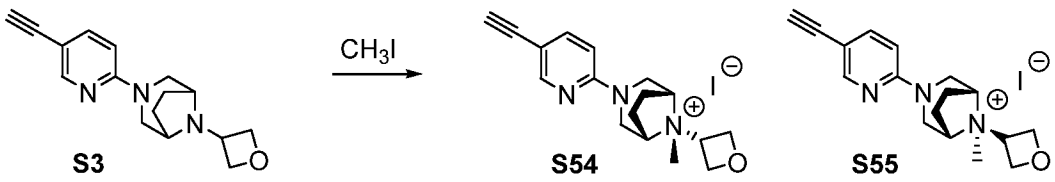
Синтез 3-(5-иодпиримидин-2-ил)-6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана (S52a) Указанное в заголовке соединение **S52a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1c**, но с применением *трет*-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилата и 2-хлор-5-иодпиримидина. МС (ИЭР) m/z

359,1 [M+H] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,47 (s, 2H), 4,70 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 4,48 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,87 (p, J = 5,5 Гц, 1H), 3,81 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 3,56 (q, J = 13,2 Гц, 4H), 2,74 (q, J = 7,8 Гц, 1H), 1,58 (d, J = 8,9 Гц, 1H).

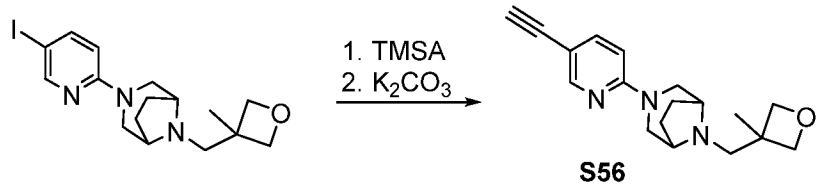
Синтез 3-(5-этинилпиримидин-2-ил)-6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептана (S52) Указанное в заголовке соединение **S52** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **S1**, но с применением соединения **S52a**. МС (ИЭР) m/z 257,1 [M+H] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,32 (s, 2H), 4,55 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 4,32 (dd, J = 6,0, 4,8 Гц, 2H), 3,72 (ddd, J = 11,1, 6,2, 4,9 Гц, 1H), 3,65 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,50 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 3,43 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,58 (dt, J = 8,1, 6,1 Гц, 1H), 1,44 (d, J = 8,8 Гц, 1H).



Синтез (6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (S53) Суспензию соединения **S4a** (0,17 г, 0,47 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,18 г, 0,72 ммоль), ацетата калия (0,17 г, 1,68 ммоль) и [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,04 г, 0,05 ммоль) в ДМФА (4,5 мл) дегазировали аргоном в течение 5 мин, после чего нагревали при 90 °C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc и дважды промывали 5% раствором LiCl. Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, остаток очищали с помощью ВЭЖХ, и полученный продукт лиофилизировали с получением соединения S53. МС (ИЭР) m/z 276,2 [M+H] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,35 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,31 (dd, J = 9,0, 1,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,74 - 4,58 (m, 4H), 4,27 - 3,99 (m, 4H), 3,28 - 3,16 (m, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 2H).

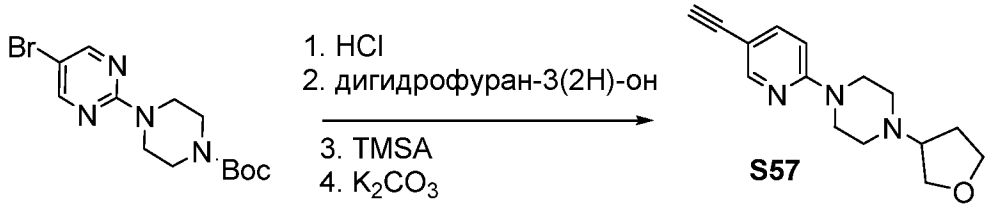


Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-8-метил-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ия иодида (S54 и S55). К раствору соединения S3 в ацетоне (1 мл) во флаконе при 30 °C добавляли иодметан (0,06 мл, 1,0 ммоль), полученную смесь нагревали до 70 °C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли простым эфиром, перемешивали в течение 5 мин, твердые вещества фильтровали и сушили в вакууме с получением 3:1 смеси изомеров (S54:S55), где основной продукт (S4) содержит метил в син-положении к мостику. МС (ИЭР) m/z 284,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 6,58 (d, J = 9,0 Гц, 0H), 6,54 (dd, J = 8,8, 0,9 Гц, 1H), 5,37 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,86 - 4,70 (m, 5H), 4,05 - 3,94 (m, 3H), 3,88 (d, J = 14,3 Гц, 3H), 3,54 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,37 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,34 (s, 4H), 3,30 (s, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 2H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 2H), 1,94 (s, 1H).



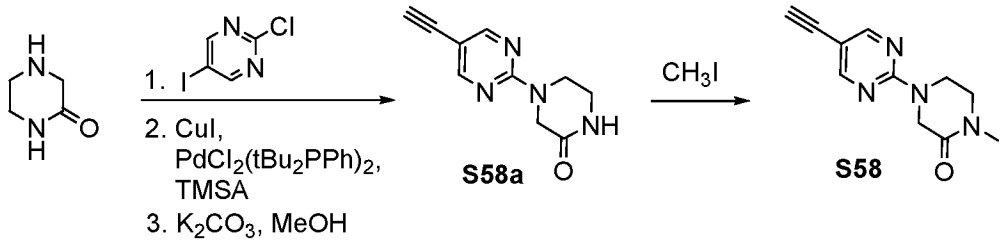
S56

Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-8-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S56). Указанное в заголовке соединение **S56** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S1,** но с применением 3-(5-иодпиридин-2-ил)-8-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана. МС (ИЭР) m/z 298,19 $[M+H]^+$.



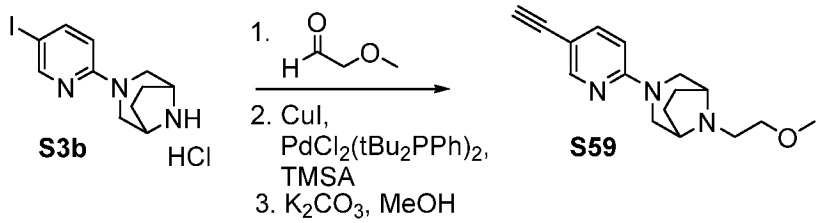
S57

Синтез 1-(5-этинилпиридин-2-ил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазина (S57). Указанное в заголовке соединение **S57** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S50**, но с применением дигидрофуран-3(2H)-она. Данные ^{1}H ЯМР и МС такие же, как для соединения S14.

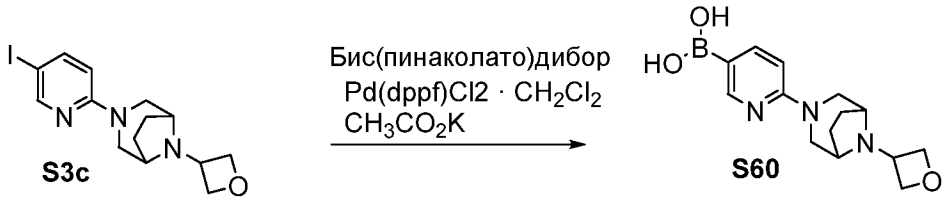


Синтез 4-(5-этинилпиримидин-2-ил)пиперазин-2-она (S58a). Указанное в заголовке соединение **S58a** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S47**, но с применением пиперазин-2-она и 2-хлор-5-иодпиримидина. МС (ИЭР) m/z 303,0 [M+H] $^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,44 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,16 - 3,91 (m, 2H), 3,47 (td, J = 5,4, 2,7 Гц, 2H), 3,19 (s, 1H).

Синтез 4-(5-этинилпиримидин-2-ил)-1-метилпиперазин-2-она (S58). К раствору соединения S58a (115 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (5 мл) и ДМФА (1 мл) при 0 °C добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 59 мг, 1,475 ммоль). Через 15 мин добавляли иодметан (0,15 мл, 2,409 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, после чего гасили водой и распределяли с применением EtOAc. Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением соединения **S58** (124,9 мг, 100%). МС (ИЭР) m/z 217,1 [M+H] $^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,45 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,18 - 4,03 (m, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,57 - 3,43 (m, 2H), 3,01 (s, 3H).

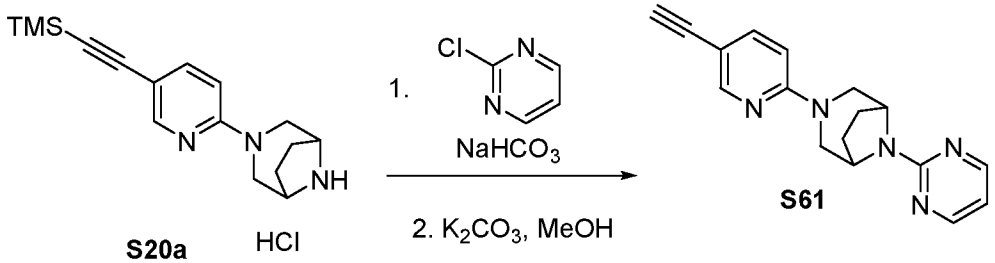


Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-8-(2-метоксиэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S59). Указанное в заголовке соединение **S59** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S3,** но с применением 2-метоксиацетальдегида. МС (ИЭР) m/z 303,02 [M+H] $^+$.

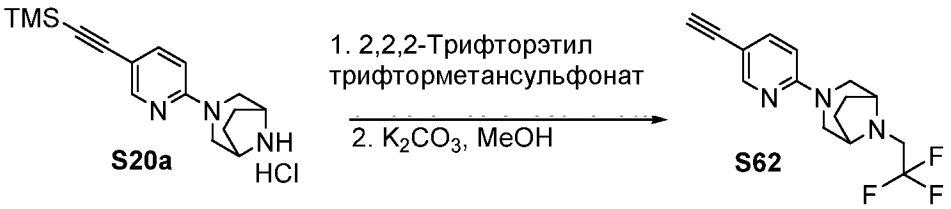


Синтез (6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-

ил)бороновой кислоты (S60). Указанное в заголовке соединение **S60** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S53**, но с применением соединения **S3c**. МС (ИЭР) m/z 290,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,33 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,91 (t, J = 7,3 Гц, 3H), 4,76 (dd, J = 7,7, 5,2 Гц, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,17 (d, J = 13,4 Гц, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,46 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 2,28 - 2,10 (m, 2H), 2,01 (d, J = 8,4 Гц, 2H).

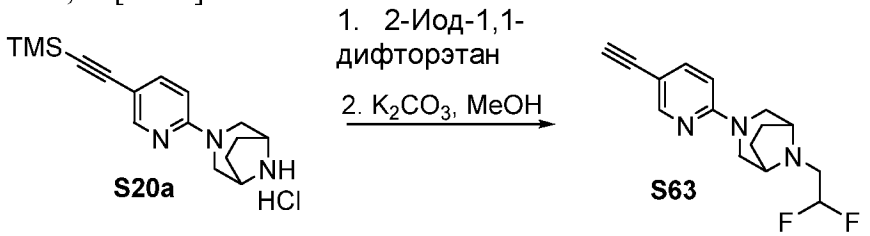


Синтез 3-(5-этинилпиридин-2-ил)-8-(пиримидин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S61). Суспензию соединения S20a (0,15 г, 0,42 ммоль), бикарбоната натрия (250 мг, 2,9 ммоль) и 2-хлорпиримидина (0,17 г, 1,5 ммоль) в изопропаноле (1,5 мл) перемешивали при 65 °C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Неочищенную смесь концентрировали под вакуумом и вновь растворяли в метаноле (5 мл). Добавляли карбонат калия (0,29 г, 2,1 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой, и неочищенный продукт подвергали экстракции в ДХМ, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии (30% → 70% EtOAc → гексаны). МС (ИЭР) m/z 292,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,35 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 8,17 (dd, J = 2,4, 0,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,69 (dd, J = 9,0, 0,8 Гц, 1H), 6,64 (t, J = 4,8 Гц, 1H), 4,89 (dq, J = 4,6, 2,3 Гц, 3H), 4,02 (dd, J = 12,4, 2,3 Гц, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,13 (dd, J = 12,3, 2,3 Гц, 3H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,96 - 1,82 (m, 3H).

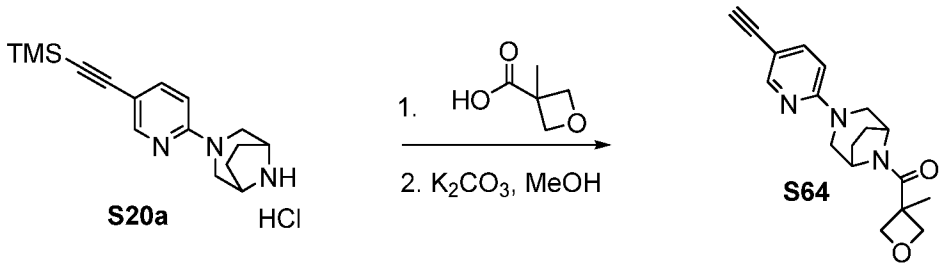


3-(5-Этинилпиридин-2-ил)-8-(2,2,2-трифторэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан (S62). Указанное в заголовке соединение **S62** получали согласно способам, приведенным для синтеза соединения **S63**, но с применением 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната.

МС (ИЭР) m/z 296,20 $[M+H]^+$.



Синтез 8-(2,2-дифторэтил)-3-(5-этинилпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октана (S63). К суспензии Реагента 1 (0,2 г, 0,56 ммоль) и 2-иод-1,1-дифторэтана (0,15 г, 0,78 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли карбонат цезия чистотой 99,95% (0,21 г, 3,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (чистотой минимум 98%) (0,17 г, 0,78 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 8 ч. Смесь гасили солевым раствором и подвергали экстракции EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% EtOAc/Hex). Полученный продукт растворяли в метаноле (3 мл), добавляли карбонат калия (0,11 г, 0,82 ммоль), и через 1 ч смесь концентрировали, разбавляли посредством EtOAc, промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением соединения **S63** (76 мг, 99,7%). МС (ИЭР) m/z 278,2 $[M+H]^+$.

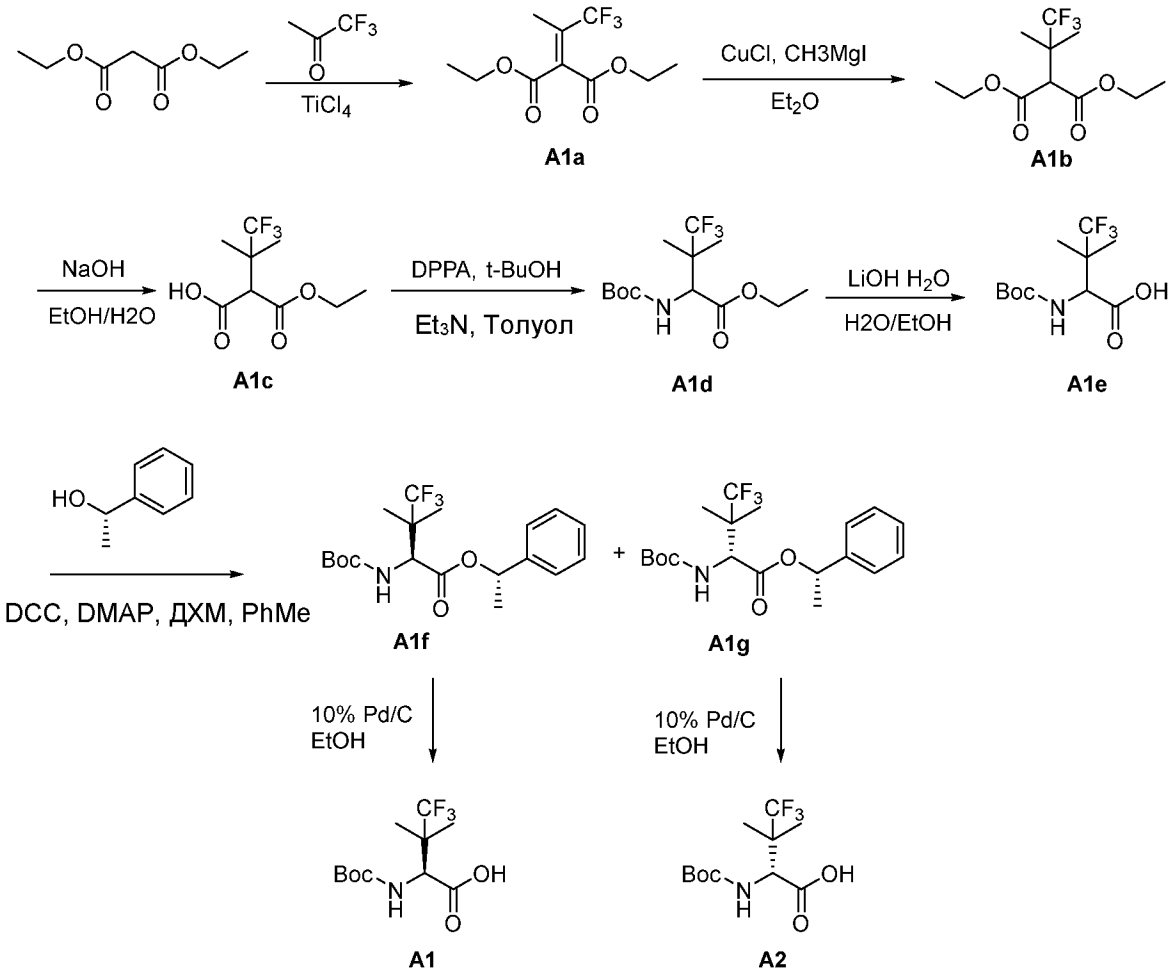


Синтез (3-(5-этинилпиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)(3-метилоксетан-3-ил)метанона (S64) К соединению **S20a**, суспендированному в CH_2Cl_2 (10 мл), добавляли 3-метилоксетан-3-карбоновую кислоту (0,12 г, 1 ммоль), Et_3N (0,68 мл, 5 ммоль), затем HATU (0,48 г, 1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли посредством ДХМ и промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (20 мл), охлаждали до 5 °C, и добавляли карбонат калия (0,4 г, 3 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь гасили водой и солевым раствором, подвергали экстракции в ДХМ, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от 60-100%

EtOAc/гексаны до 5% MeOH/EtOAc) с получением соединения **S64.**

МС (ИЭР) m/z 312,22 [M+H].

2.3 СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ А



Синтез этил-2-(1,1,1-трифторпропан-2-илиден)малоната (A1a) Смесь сухого ТГФ (5000 мл) и сухого CCl_4 (600 мл) охлаждали до 0 °C и обрабатывали посредством $TiCl_4$ (275 мл, 2,50 моль). Полученную желтую суспензию перемешивали при 0 °C в течение 5 мин, последовательно обрабатывали 1,1,1-трифторпропан-2-оном (140 г, 1,25 моль) и свежедистиллированным диэтилмалонатом (200 г, 1,25 моль), а затем перемешивали при 0 °C в течение 0,5 часа. Затем реакционную смесь обрабатывали раствором сухого пиридина (400 мл) в сухом ТГФ (500 мл) и перемешивали при 0 °C в течение 1 часа, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и подвергали экстракции посредством EtOAc (1 л x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили

($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc:PE = 1:50) с получением указанного в заголовке соединения **A1a** (298 г, 94%).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 4,32-4,23 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,33-1,24 (m, 6H).

Синтез диэтил-2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)малоната (A1b) Смесь иодида метилмагния (3,0 моль/л в простом эфире, 10 л, 30 моль) и хлорида меди (I) (3,5 г, 35 ммоль) перемешивали при 0 °C, обрабатывали раствором соединения **A1a** (178 г, 700 ммоль) в сухом Et_2O (1000 мл) в течение 30 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем гасили путем добавления по каплям ледяной воды (1,5 л) с последующим добавлением водного раствора HCl (3 моль/л, 350 мл). Затем полученную смесь подвергали экстракции посредством Et_2O (1 л x 3). Объединенные органические экстракты промывали водным раствором NaOH (1 н.), водой и солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Остаток, представлявший собой неочищенное соединение **A1b** (90 г, 47%), применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 271 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 4,22-4,15 (m, 4H), 3,64 (s, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,30-1,24 (m, 6H).

Синтез 2-(этоксикарбонил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (A1c) Раствор соединения **A1b** (144 г, 0,53 моль) в смеси EtOH (500 мл) и воды (500 мл) обрабатывали посредством NaOH (19 г, 0,48 ммоль) порциями при 0 °C и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь упаривали до сиропа, растворяли в воде (1 л) и подвергали экстракции посредством Et_2O (2 л). Водную фазу подкисляли посредством 1 М HCl до pH 2,0 и подвергали экстракции посредством EtOAc (1 л x 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения **A1c** (107 г, 84%), которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 241 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 4,23 (q, J = 5,4 Гц, 2H), 3,69 (s, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,27 (t, J = 5,1 Гц, 3H).

Синтез этил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутаноата (A1d) Раствор соединения **A1c** (110 г, 454 ммоль) в сухом толуоле (600 мл) обрабатывали триэтиламином (45,4 г, 454 ммоль) и дифенилфосфорилазидом (125 г, 454 ммоль), полученную реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 часа, после чего добавляли t-BuOH (46,7 г, 630 ммоль). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель выпаривали, и остаток растворяли в EtOAc (1 л),

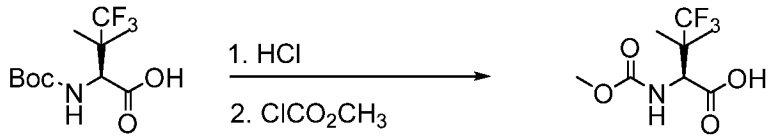
промывали 5% раствором $NaHCO_3$, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc:PE = 1:9) с получением неочищенного соединения **A1d** (60 г, 46%), которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 313 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 5,20 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 4,44 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,39-1,26 (m, 6H), 1,19 (m, 3H).

Синтез 2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (A1e) К раствору соединения **A1d** (380 г, 1214 ммоль) в воде (2000 мл) и этаноле (2000 мл) добавляли $LiOH.H_2O$ (134 г, 3166 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли посредством EtOAc, подкисляли до pH 2, подвергали экстракции посредством EtOAc (2000 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением соединения **A1e** (300 г, 86%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 5,20 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 4,48 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Синтез (*S*)-(*S*)-1-фенилэтил-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутаноата (A1g) Кислоту **A1e** (300 г, 1052 ммоль) и *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (DCC) (325 г, 1578 ммоль) объединяли в ДХМ (250 мл) и PhMe (4000 мл). Полученный раствор охлаждали до 0 °C, а затем добавляли 4-(диметиламино)пиридин (DMAP) (128 г, 1052 ммоль) и (*S*)-(-)-1-фенилэтанол (128 г, 1052 ммоль), и полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали, а затем остаток помещали в смесь EtOAc/вода и подвергали экстракции посредством EtOAc (2000 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-8% EtOAc/PE) с получением двух соединений. Смесь диастереомеров разделяли с помощью хиральной колонки (IA; гептан; изопропиловый спирт (IPA) (70:30)). Фракцию, соответствовавшую первому пику, собирали с получением соединения **A1f** (105 г, 25%), и фракцию, соответствовавшую второму пику, собирали с получением соединения **A1g** (80 г, 19%). ^{1}H ЯМР соединения **A1f** ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 7,38-7,31 (m, 5H), 5,90 (q, *J* = 6,3 Гц, 1H), 5,18 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,48 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 1,56 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 1,21 (s, 3H). ^{1}H ЯМР соединения **A1g** ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 7,34-7,30 (m, 5H), 5,92 (q, *J* = 6,3 Гц, 1H), 5,20 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,44 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 1,58 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,21 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

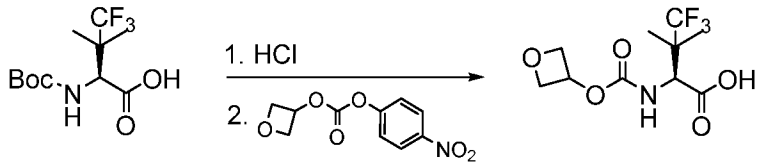
Синтез (S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (A1) Соединение **A1f** (83 г, 214 ммоль) разбавляли этанолом (1000 мл). Добавляли Pd/C (10%, влажный, 17 г), и воздух заменяли на водород. После перемешивания в течение 5 часов смесь фильтровали через целит при промывании посредством EtOAc, и фильтрат концентрировали с получением продукта **A1** (50 г, 82%). МС (ИЭР) m/z 186 [M-Boc +1] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 12,98 (ушир. s, 1H), 7,18 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,14 (s, 6H).

Синтез (R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (A2) Соединение **A1g** (80 г, 205 ммоль) разбавляли этанолом (800 мл). Добавляли Pd/C (10%, влажный, 15 г), и воздух заменяли на водород. После перемешивания в течение 5 часов смесь фильтровали через целит при промывании посредством EtOAc, и фильтрат концентрировали с получением продукта **A2** (45 г, 77%). МС (ИЭР) m/z 186 [M-Boc +1] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 7,18 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,14 (s, 6H).



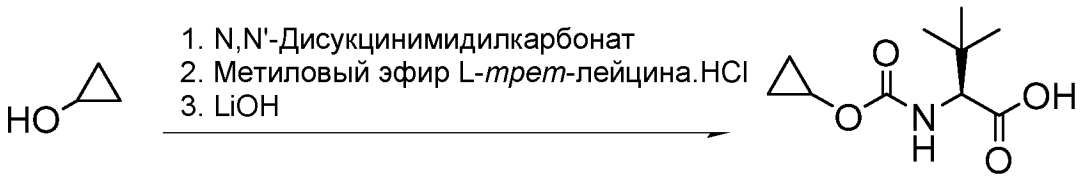
A1 **A3**

Синтез (S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (A3) К раствору соединения **A1** (10 г, 35,06 ммоль) в ДХМ (160 мл) и MeOH (40 мл) добавляли HCl (4,0 М в диоксане, 40 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния (пенообразного). Остаток растворяли в смеси диоксана и 2 М NaOH (90 мл), перемешивали в течение 5 мин, а затем добавляли метилхлорформиат (5,7 мл, 73,33 ммоль). Через 4 ч реакционную смесь подвергали экстракции посредством 2 х 100 мл ДХМ (с удалением органических веществ), и pH водного слоя доводили до ~2 с помощью 4 М HCl (~50 мл). Указанный водный слой подвергали экстракции посредством 2 х 150 мл EtOAc, объединенные слои EtOAc сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения **A3** (8,54 г, 100%). МС (ИЭР) m/z 244,0 [M+H] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 4,57 - 4,41 (m, 1H), 3,66 (d, J = 2,1 Гц, 5H), 1,25 (d, J = 10,0 Гц, 7H).



A1 **A4**

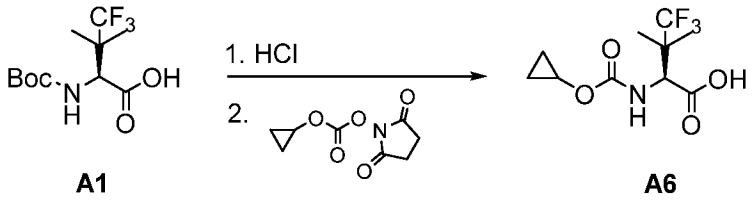
Синтез (S)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-2-(((оксетан-3-илокси)карбонил)амино)бутановой кислоты (A4). Указанное в заголовке соединение **A4** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **A3**, но с применением 4-нитрофенилоксетан-3-илкарбоната. МС (ИЭР) m/z 285,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,66 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5,37 (tt, J = 6,3, 5,1 Гц, 1H), 4,87 - 4,82 (m, 2H), 4,62 (tdd, J = 7,5, 5,1, 0,9 Гц, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).



A5

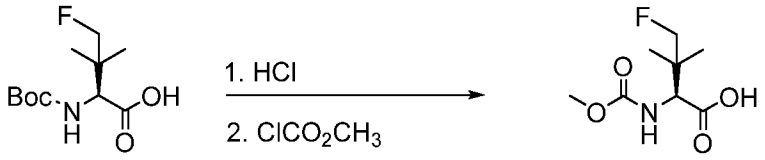
Синтез (S)-2-((циклопропоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (A5) К раствору циклопропанола (0,4 мл, 6,37 ммоль) в CH_3CN (18 мл) при 0°C добавляли бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (DSC) (3,26 г, 12,74 ммоль), а затем Et_3N (2,66 мл, 19,11 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растирали в порошок с применением ДХМ, твердое вещество фильтровали, и отфильтрованное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc/гексаны). Полученный продукт (663 мг, 3,33 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл), и добавляли метилового эфира L-*трет*-лейцина гидрохлорид (0,91 г, 5 ммоль) и Et_3N (1,39 мл, 0,01 моль), полученную реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 18 ч, а затем выдерживали при комнатной температуре в течение 48 ч, разбавляли посредством EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и остаток (760 мг, 3,31 ммоль) растворяли в смеси метанол (4 мл)/вода (2 мл), после чего добавляли моногидрат гидроксида лития (0,56 г, 0,01 моль). Через 16 ч смесь концентрировали, разбавляли посредством EtOAc, промывали солевым раствором, органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **A5**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,19 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 1,02 (s, 11H), 0,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 5H).



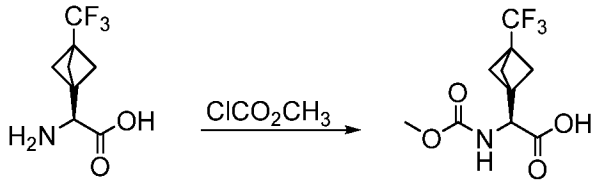
A1 **A6**

Синтез (S)-2-((циклопропоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (A6) Указанное в заголовке соединение **A6** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **A3**, но с применением циклопропил-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбоната. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,33 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,81 – 0,52 (m, 4H).



A7

Синтез (S)-4-фтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (A7) Указанное в заголовке соединение **A7** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **A3**, но с применением (S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-3,3-диметилбутановой кислоты (US 2013/0183629 A1 (стр. 178-179)).

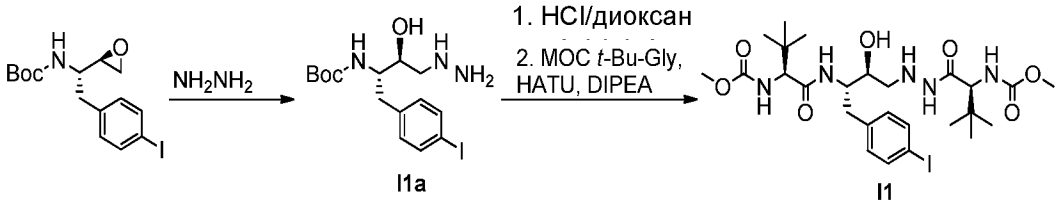


A8

Синтез (S)-2-((метоксикарбонил)амино)-2-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты (A8). Указанное в заголовке соединение **A8** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **A3**, но с применением (S)-2-амино-2-(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)уксусной кислоты. МС (ИЭР) m/z 267,0

[M+H]$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 4,35 - 4,26 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,97 (qd, J = 9,6, 1,7 Гц, 6H).

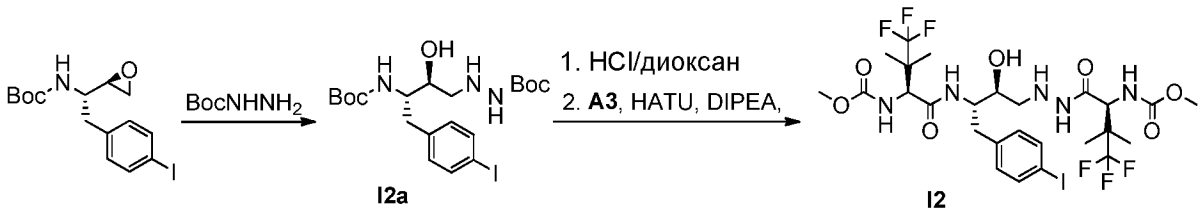
2.4 СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ I



Синтез *трет*-бутил-((2*S*,3*S*)-4-гидразинил-3-гидрокси-1-(4-иодфенил)бутан-2-ил)карбамата (I1a). К раствору NH_2NH_2 (48,3 г, 0,82 моль) в iPrOH (157 мл) добавляли *трет*-бутил-((S)-2-(4-иодфенил)-1-((R)-оксиран-2-ил)этил)карбамат (16,1 г, 41,4 ммоль), полученную смесь по каплям растворяли в ДХМ (79 мл) в течение 1 ч при 0 °C. Ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворители выпаривали из смеси, смесь разбавляли водой, фильтровали, промывали водой и сушили с получением соединения **I1a** (17,0 г, 97%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7,59 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,02-6,96 (m, 2H), 5,03 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 3,78-3,66 (m, 2H), 2,85-2,67 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Синтез метилового эфира ((*S*)-1-{(1*S*,2*S*)-2-гидрокси-1-(4-иодбензил)-3-[*N'*-((*S*)-2-метоксикарбониламино-3,3-диметилбутирил)гидразино]пропилкарбамоил}-2,2-диметилпропил)карбаминовой кислоты (I1). К раствору соединения **I1a** (34,0 г, 80,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (990 мл) при комнатной температуре добавляли 4 М хлористоводородную кислоту (198 мл). После перемешивания в течение 2 ч при 45 °C ЖХ/МС свидетельствовала о завершении реакции, и смесь концентрировали под вакуумом. К полученному неочищенному остатку, суспендированному в CH_2Cl_2 (700 мл) и охлажденному до -20°C, добавляли DIPEA (48,2 г, 373,9 ммоль), Moc-tBu-Gly (25,53 г, 135,1 ммоль), затем HATU (53,4 г, 140,5 ммоль). Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли посредством ДХМ (1 л) и последовательно промывали 1 н. водным раствором HCl (400 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (400 мл), водой (600 мл x 2) и солевым раствором (600 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc:петролейный эфир от 2:1

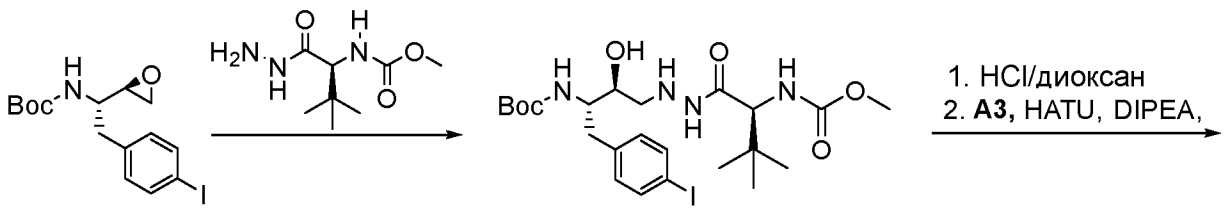
до 100% EtOAc с дальнейшим переходом к EtOAc:MeOH 50:1 с получением продукта **I1** (8,2 г, 19,4%). МС (ИЭР) m/z 664,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7,53 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,10-4,21 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,69-3,64 (m, 7H), 2,78-2,76 (m, 4H), 0,95 (s, 9H), 0,91 (s, 9H).



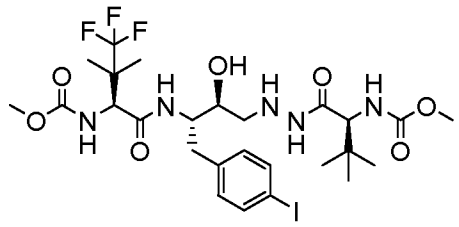
I2a **I2**

Синтез *трет*-бутил-2-((2S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-гидрокси-4-(4-иодфенил)бутил)гидразин-1-карбоксилата (I2a) Смесь *трет*-бутил-((S)-2-(4-иодфенил)-1-((R)-оксиран-2-ил)этил)карбамата (5 г, 12,85 ммоль) и *трет*-бутилгидразинкарбоксилата (3,4 г, 25,69 ммоль) в изопропаноле (60 мл) нагревали до 80°C в течение 48 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc/ДХМ) с получением соединения **12a** (4,86 г, 72,6%). МС (ИЭР) m/z 522,19 $[M+H]^+$.

Синтез метил-((5S,10S,11S,14S)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-11-(4-иодбензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата (I2) Соединение **I2a** (5,0 г, 10 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл) и HCl (4,0 М в диоксане, 36 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли соединение **A3** (4,96 г, 20 ммоль) и HATU (8,02 г, 21 ммоль) в ДХМ (100 мл), а затем N,N-диизопропилэтиламин (16,7 мл, 96 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли посредством ДХМ и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2-5% MeOH/ДХМ) с получением соединения **I2** (7,39 г, 60%). МС (ИЭР) m/z 773,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,52 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,99 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 3,71 (q, J = 6,9 Гц, 7H), 3,65 (s, 3H), 1,37 (dd, J = 7,0, 1,7 Гц, 32H), 1,19 - 1,07 (m, 10H).



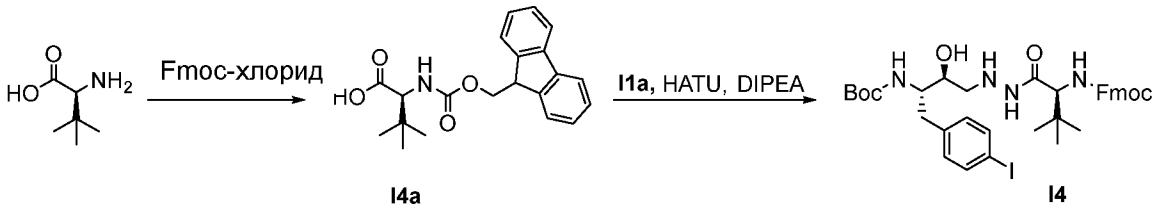
I3a



I3

Синтез *трет*-бутил-((2S,3S)-3-гидрокси-1-(4-иодфенил)-4-(2-((S)-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)гидразинил)бутан-2-ил)карбамата (I3a). Указанное в заголовке соединение **I3a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **I1**, но с применением метил-(S)-(1-гидразинил-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата. МС (ИЭР) m/z 593,1 $[M+H]^+$.

Синтез метил-((5S,10S,11S,14S)-5-(*трет*-бутил)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-11-(4-иодбензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата Указанное в заголовке соединение **I3** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **I2**, но с применением соединений **I3a** и **A3.** МС (ИЭР) m/z 718,7 $[M+H]^+$.



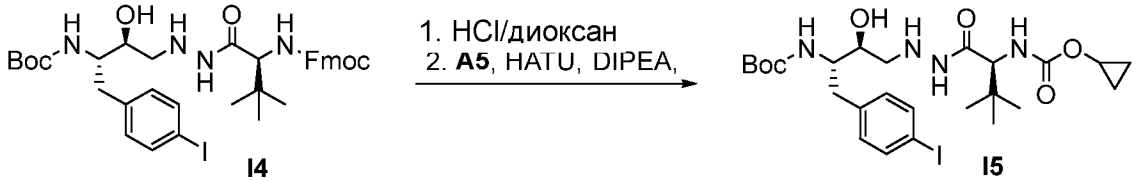
I4a I4

Синтез (S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутановой кислоты (I4a) L-*трет*-лейцин (2 г, 15,25 ммоль) растворяли в 10% растворе Na_2CO_3 (80 мл), полученный раствор охлаждали до 0 °C, после чего добавляли 9-флуоренилметилхлорформиат (Fmoc-хлорид) (4,77 г, 18,44 ммоль) в диоксане (31 мл). Через 2 ч реакционную смесь разбавляли водой, промывали простым эфиром, и pH водного слоя доводили до ~2 с помощью 6 н. HCl, и указанный водный слой подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенные слои EtOAc сушили над Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали с получением соединения **I4a**. МС (ИЭР) m/z 353,8 $[M+H]^+$.

Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-гидрокси-4-(4-иодфенил)бутил)гидразинил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (I4)

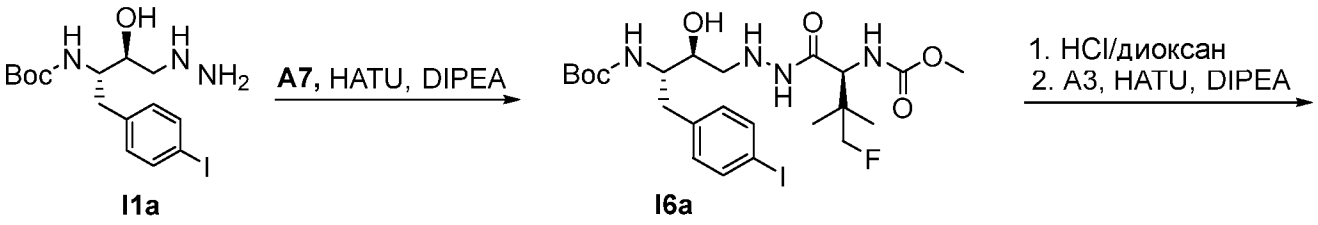
К соединению **I4a** (2,55 г, 7,22 ммоль) добавляли соединение **I1a** (3 г, 7,12 ммоль), HATU (2,7 г, 7,1 ммоль) и смесь CH_2Cl_2/ДМФА (2:1) (75 мл), а затем N,N-диизопропилэтиламин (3 мл, 17,22 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали насыщенным раствором NH_4Cl и солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (2-5% MeOH/ДХМ) с получением соединения **I4** (2,38 г, 44%). МС (ИЭР) m/z 757,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,01 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,5 Гц, 5H), 7,66 - 7,46 (m, 6H), 7,38 (q, J = 7,5 Гц, 4H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 16,8, 8,0 Гц, 4H), 5,52 (d, J = 47,2 Гц, 2H), 5,01 (dd, J = 19,2, 10,0 Гц, 1H), 4,48 (dd, J = 10,5, 6,5 Гц, 1H), 4,34 (dt, J = 28,9, 9,8 Гц, 2H), 4,19 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,91 (dd, J = 45,4, 14,8 Гц, 2H), 3,60 (d, J = 31,0 Гц, 2H), 1,39 (d, J = 16,0 Гц, 13H).

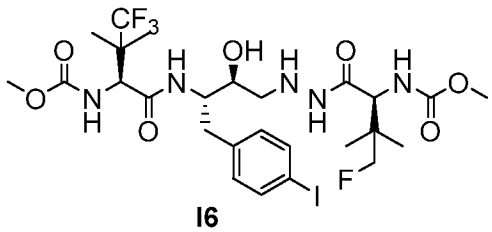


I4 **I5**

Синтез *трет*-бутил-((2S,3S)-4-(2-((S)-2-((циклопропоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)гидразинил)-3-гидрокси-1-(4-иодфенил)бутан-2-ил)карбамата (I5)

Указанное в заголовке соединение **I5** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **I2**, но с применением соединений **I4** и **A5.** МС (ИЭР) m/z 619,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,02 (s, 0H), 7,59 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,00 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 5,37 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,88 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 2,85 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 2,80 (s, 6H), 1,38 (s, 8H), 1,01 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 0,90 (s, 8H), 0,66 (d, J = 4,7 Гц, 4H).

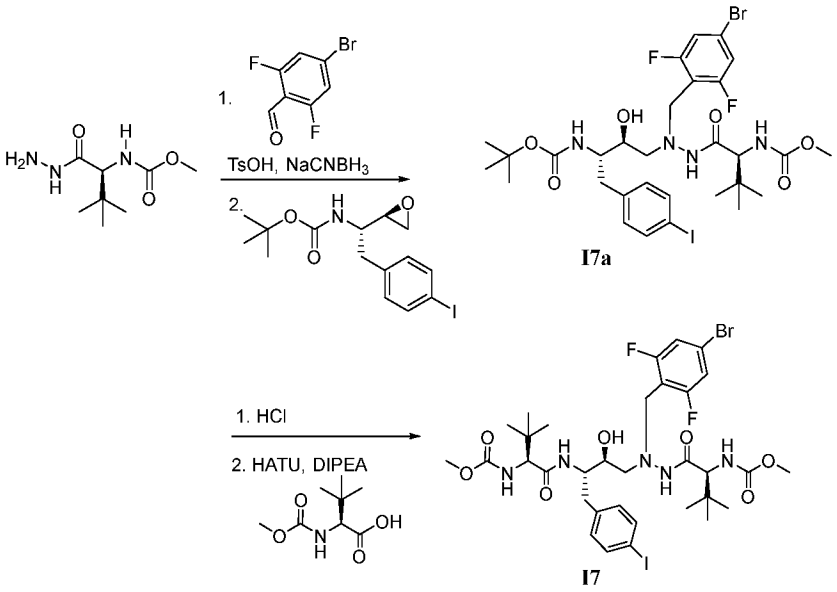




I6

Синтез *трет*-бутил-((2S,3S)-4-(2-((S)-4-фтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)гидразинил)-3-гидрокси-1-(4-иодфенил)бутан-2-ил)карбамата (I6a). Указанное в заголовке соединение **I6a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **I4**, но с применением соединения **A7.** МС (ИЭР) m/z 611,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,57 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,98 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,97 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,37 - 4,17 (m, 1H), 4,03 (td, J = 25,3, 23,8, 9,4 Гц, 2H), 3,68 (s, 4H), 3,50 (s, 0H), 3,17 (qd, J = 7,4, 4,4 Гц, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,82 (dt, J = 15,8, 5,5 Гц, 4H), 1,50 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 1,46 (dd, J = 17,4, 6,7 Гц, 3H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (s, 5H).

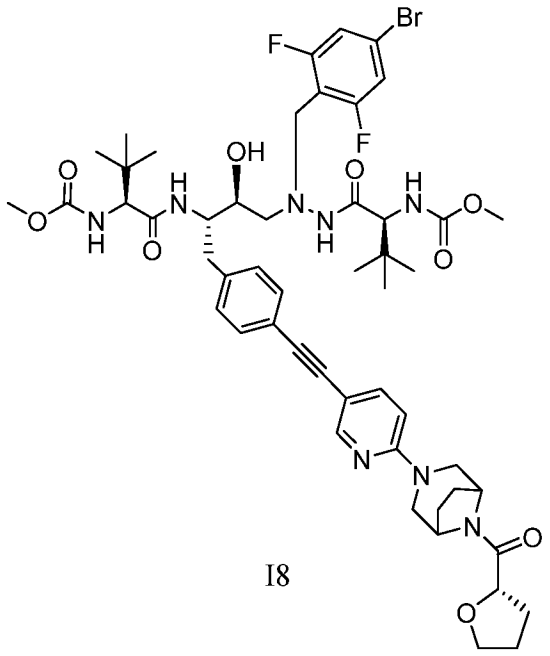
Синтез метил-((5S,8S,9S,14S)-16-фтор-9-гидрокси-8-(4-иодбензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата (I6). Указанное в заголовке соединение **I6** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **I2**, но с применением соединения **I6a.** МС (ИЭР) m/z 736,1 $[M+H]^+$.



Синтез метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-бром-2,6-дифторбензил)-5-(*трет*-бутил)-9-гидрокси-8-(4-иодбензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата (I7). Метил-(S)-(1-гидразинил-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (9,2 г, 45 ммоль) и 4-бром-2,6-дифторбензальдегид (10 г, 45 ммоль) перемешивали в ТГФ при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли 4-метилбензолсульфоновой кислоты (TsOH) моногидрат (9,0 г, 48 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение еще 75 минут. Смесь охлаждали до 8 °C с последующим добавлением $NaCNBH_3$ (3,8 г, 61 ммоль). Было установлено, что реакция была экзотермической до 30 °C. Смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре с последующим разбавлением посредством ДХМ (200 мл) и гашением посредством 1 М K_3PO_4 до pH 12. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт объединяли с *трет*-бутил-((S)-2-(4-иодфенил)-1-((R)-оксиран-2-ил)этил)карбаматом (8,5 г, 22 ммоль) в изопропаноле (30 мл) и гептанах (40 мл). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 40 часов, после чего ее охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 15 мл гексанов. Полученный продукт (**I7a**) собирали путем фильтрования, и твердые вещества ополаскивали посредством 20% IPA в гексанах. МС (ИЭР) m/z 797,8 $[M+H]^+$.

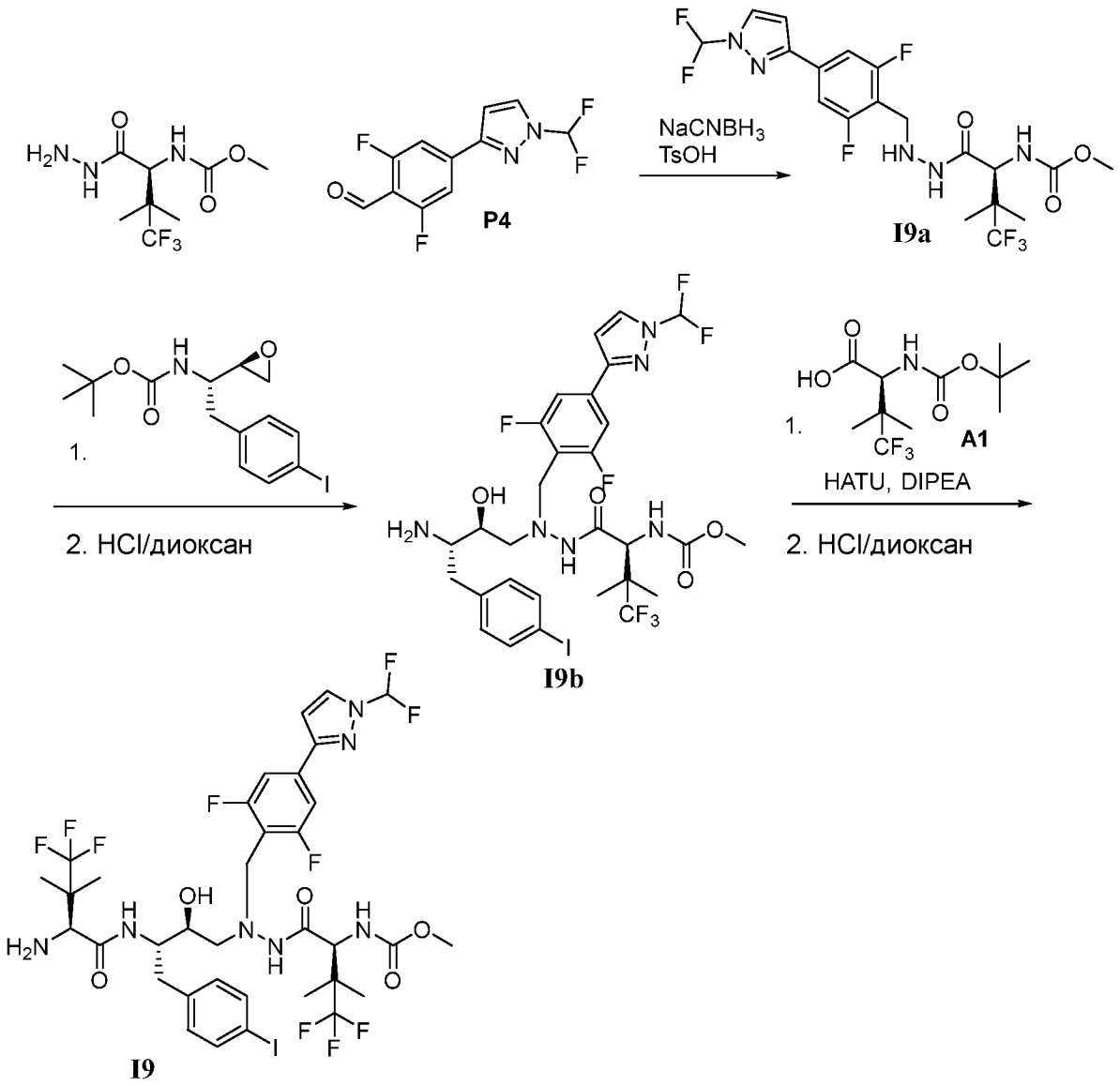
Указанное в заголовке соединение **I7** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **I1**, но с применением метил-(S)-(1-(2-(4-бром-2,6-дифторбензил)гидразинил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (**I7a**). МС (ИЭР) m/z 869,72 [M+H]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,53 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 6,9 Гц,

2H), 7,00 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 4,16 – 4,03 (m, 2H), 3,95 – 3,83 (m, 2H), 3,76 – 3,57 (m, 11H), 2,90 – 2,72 (m, 6H), 0,86 (d, *J* = 23,1 Гц, 18H).



I8

Синтез метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-бром-2,6-дифторбензил)-5-(*трет*-бутил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(8-((S)-тетрагидрофуран-2-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата (I8). Промежуточные соединения: **I7** и **S25.** МС (ИЭР) m/z 1052,92 [M+H]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,19 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,17 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 6,98 (t, *J* = 10,5 Гц, 1H), 4,69 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,21 – 4,00 (m, 4H), 3,98 – 3,81 (m, 5H), 3,80 – 3,62 (m, 9H), 3,25 – 3,09 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,79 (d, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,30 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,72 (m, 6H), 0,87 (d, *J* = 21,7 Гц, 22H).



Метил-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-амино-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамидо)-2-гидрокси-4-(4-иодфенил)бутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (I9). Раствор соли, представлявшей собой метил-(S)-(4,4,4-трифтор-1-гидразинил-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата гидрохлорид (HCl) (200 мг, 0,68 ммоль), и 4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензальдегида (P4) (190 мг, 0,75 ммоль) в этаноле (5 мл) и уксусной кислоте (0,5 мл) перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc, ополаскивали водным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь вновь растворяли в MeTHF (10 мл) и охлаждали до 5 °C. Добавляли цианоборогидрид натрия (64 мг, 1,0 ммоль), а затем 4-метилбензолсульфоновой кислоты моногидрат (155 мг, 0,82 ммоль).

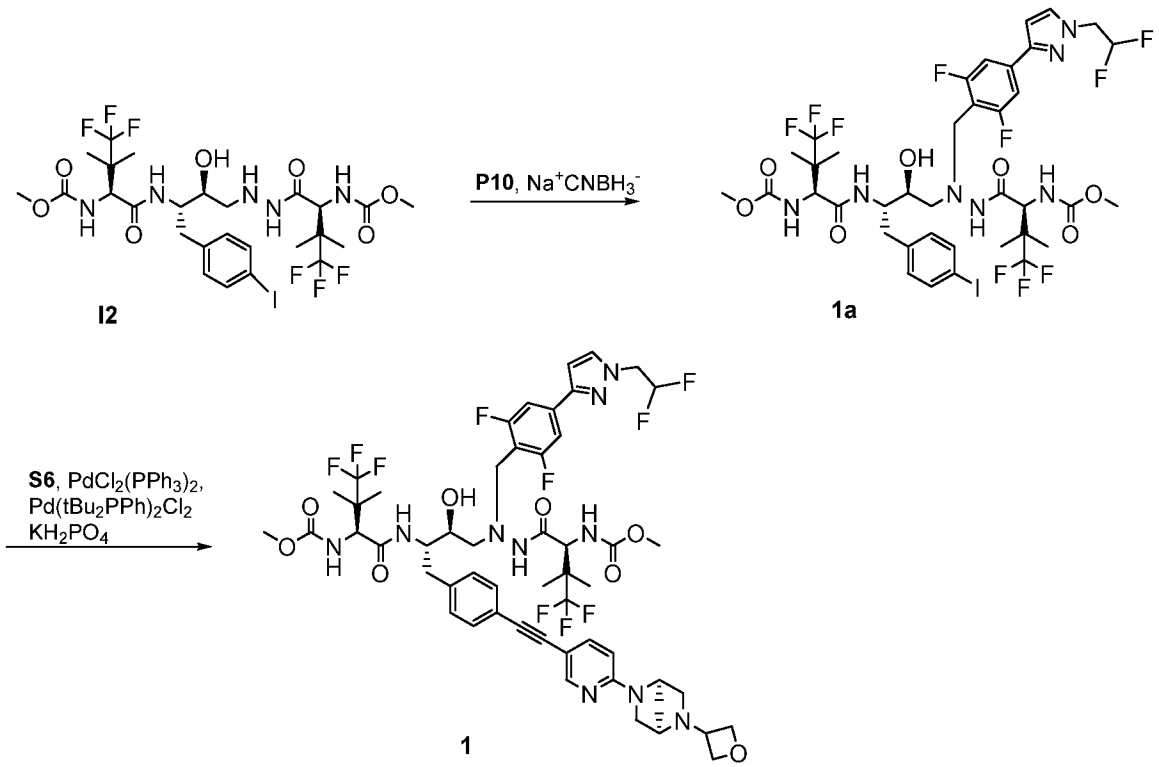
Через 1 час реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, и добавляли дополнительное количество цианоборогидрида натрия (64 мг, 1,0 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты моногидрата (155 мг, 0,82 ммоль). Еще через 30 минут реакционную смесь гасили посредством 2 М NaOH до pH 14. Затем полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 30 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством EtOAc, и водный слой удаляли. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии (30% → 70% EtOAc в гексанах) с получением метил-(S)-(1-(2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (I9a). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,87 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (t, J = 60,7 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,34 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 4,06 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). МС (ИЭР) m/z 499,2 [M+H].

Метил-(S)-(1-(2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (I9a) (0,25 г, 0,50 ммоль) объединяли с *трет*-бутил-((S)-2-(4-иодфенил)-1-((R)-оксиран-2-ил)этил)карбаматом (0,21 г, 0,55 ммоль) в гептанах (4 мл) и IPA (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 90 °C в герметично закрываемой пробирке в течение ночи. Неочищенную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом, после чего вновь растворяли в ДХМ (10 мл) и охлаждали до 5 °C. Добавляли 4 М хлористоводородную кислоту (4,0 М в диоксане, 0,89 мл), и полученную смесь перемешивали в течение ночи, позволяя медленно нагреваться до комнатной температуры. Концентрирование под вакуумом позволяло получить метил-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-амино-2-гидрокси-4-(4-иодфенил)бутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (**I9b**) в виде соли HCl. МС (ИЭР) m/z 787,9 [M+H]. Указанную неочищенную соль (I9b) объединяли в ДХМ (5 мл) с (S)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутановой кислотой (A1) (0,11 г, 0,38 ммоль) и DIPEA (0,27 мл, 2 ммоль). Добавляли HATU (0,14 г, 0,36 ммоль). Через 20 минут реакционную смесь гасили водным раствором NaOH, органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученную смесь вновь растворяли в ДХМ, и добавляли 4 М HCl в диоксане (0,76 мл). Через 3,5 часа смесь концентрировали под вакуумом с получением метил-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-амино-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамидо)-2-гидрокси-4-(4-иодфенил)бутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-

диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата в виде соли HCl, которую использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР) m/z 956,2 [M+H].

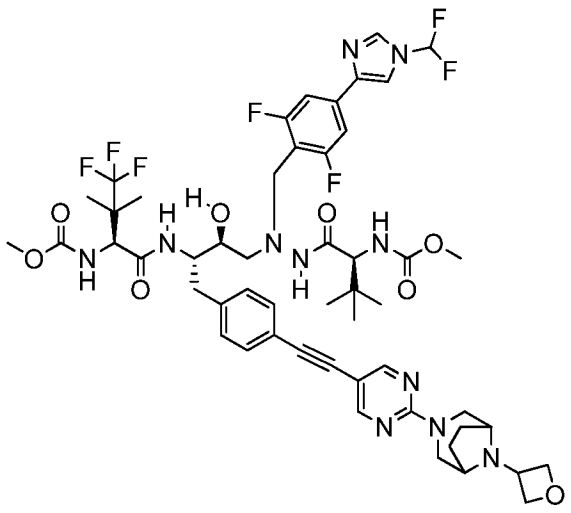
3. Иллюстративные соединения, их синтез и характеристики

ПРИМЕР 1



Синтез метил-((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-11-(4-иодбензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата (1a). Объединенные соединения **P10** (289,23 мг, 0,88 ммоль) и **I2** (486 мг, 0,63 ммоль) перемешивали в смеси 3:1 ТГФ/AcOH (7,0 мл) при 55°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли нанесенный на полимер цианоборогидрид натрия (2,49 ммоль/г, 780,02 мг, 1,94 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем при 28 °C в течение ночи и 35 °C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (45-75% EtOAc/гексаны) с получением соединения **1a**. МС (ИЭР) m/z 1028,3 $[M+H]^+$.

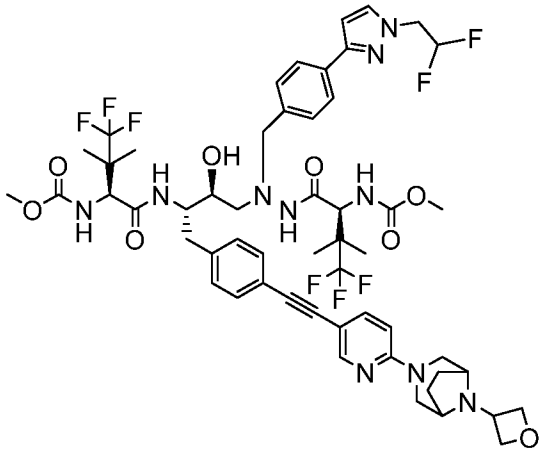
Синтез метил-((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-15,15-диметил-11-(4-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата (1) Во флаконе раствор соединения **1a** (28 мг, 0,027 ммоль), соединения **S6** (10,4 мг, 0,041 ммоль), иодида меди (I) (0,52 мг, 0,002 ммоль), транс-дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II) (99%, 0,87 мг, 0,004 ммоль) в смеси MeCN:Et_3N 3:1 (1 мл) дегазировали, а затем нагревали до 25 °C в течение 25 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ и лиофилизировали с получением соединения **1**. МС (ИЭР) m/z 1131,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,32 - 5,96 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,61 (dd, J = 8,2, 4,7 Гц, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 3H), 4,45 (dd, J = 14,2, 4,8 Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,21 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,84 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,47 (s, 3H), 2,92 - 2,73 (m, 4H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,05 (d, J = 4,5 Гц, 7H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).



ПРИМЕР 2

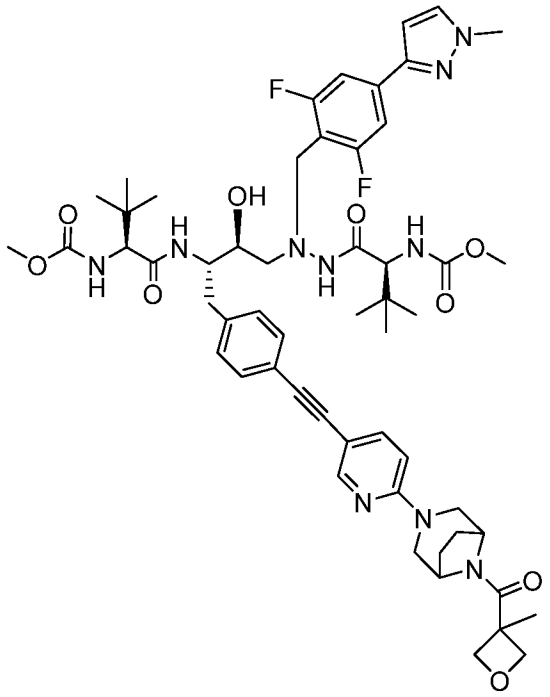
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-

2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (2) Промежуточные соединения: **I3**, **P1** и **S7. MC** (ИЭР) m/z 1102,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 0,8 Гц, 2H), 8,21 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 59,9 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 19,9, 8,1 Гц, 5H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 3H), 6,83 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,0 Гц, 3H), 4,44 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 19,4 Гц, 6H), 3,95 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,75 (d, J = 10,1 Гц, 3H), 3,69 (d, J = 0,8 Гц, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,46 (d, J = 14,4 Гц, 3H), 2,90 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 2,79 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 2,25 - 2,12 (m, 3H), 1,99 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 1,14 (s, 4H), 1,10 (s, 4H), 0,86 (s, 12H).



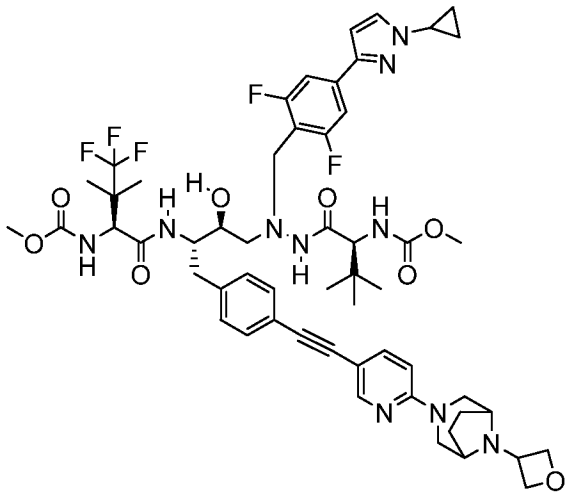
ПРИМЕР 3

Метил-((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-15,15-диметил-11-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (3). Промежуточные соединения: **I2**, **P12** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1133,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,81 - 4,76 (m, 2H), 4,47 (td, J = 13,6, 4,3 Гц, 2H), 4,37 (dd, J = 19,3, 11,6 Гц, 2H), 4,25 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,99 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,90 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 1H), 2,22 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 2,07 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 1,11 (s, 6H), 1,06 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).



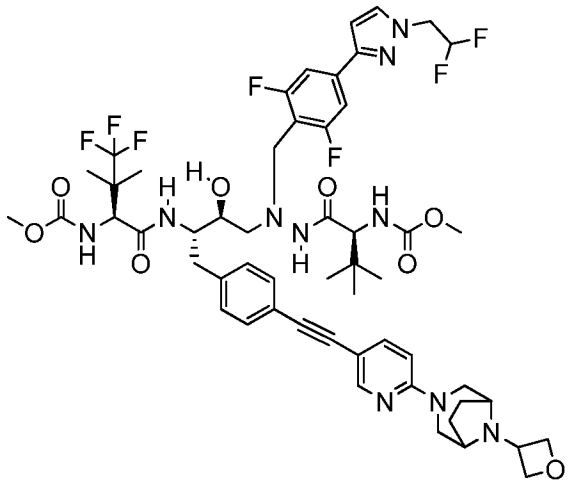
ПРИМЕР 4

Метил-((5S,8S,9S,14S)-5-(трет-бутил)-11-(2,6-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(3-метилоксетан-3-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (4). Промежуточные соединения:**11**, **P41** и **S64. МС** (ИЭР) m/z 1053,33 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,21 (dd, J = 2,2, 0,7 Гц, 1H), 7,90 – 7,69 (m, 2H), 7,61 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Гц, 5H), 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,98 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,41 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,22 – 4,02 (m, 4H), 3,91 (d, J = 13,2 Гц, 6H), 3,79 – 3,54 (m, 9H), 3,20 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 2,92 (h, J = 5,7, 4,9 Гц, 2H), 2,81 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 2,08 – 1,80 (m, 6H), 1,69 (s, 3H), 0,87 (d, J = 20,1 Гц, 21H).



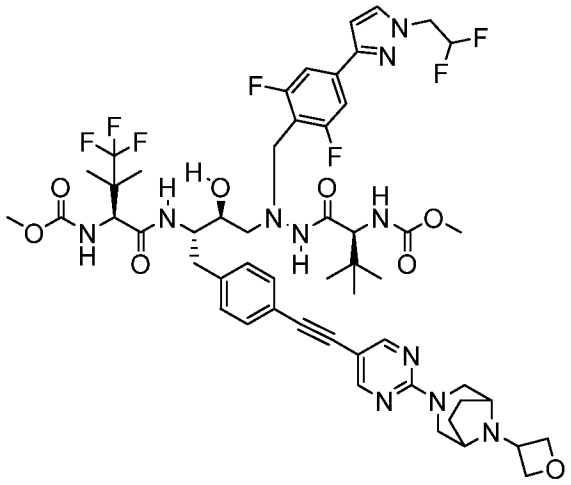
ПРИМЕР 5

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (5) Промежуточные соединения: **I3**, **P13** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1091,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,60 (dt, J = 5,5, 2,7 Гц, 2H), 7,24 (t, J = 7,8 Гц, 4H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 2H), 4,71 (dd, J = 8,3, 5,0 Гц, 2H), 4,34 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 14,3 Гц, 2H), 4,11 - 3,94 (m, 4H), 3,87 (s, 1H), 3,84 (s, 0H), 3,67 (s, 1H), 3,59 (s, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,28 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 2,80 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 2,69 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 2,21 - 2,04 (m, 2H), 1,98 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,04 (s, 4H), 1,00 (s, 3H), 0,99 - 0,94 (m, 1H), 0,77 (s, 9H).



ПРИМЕР 6

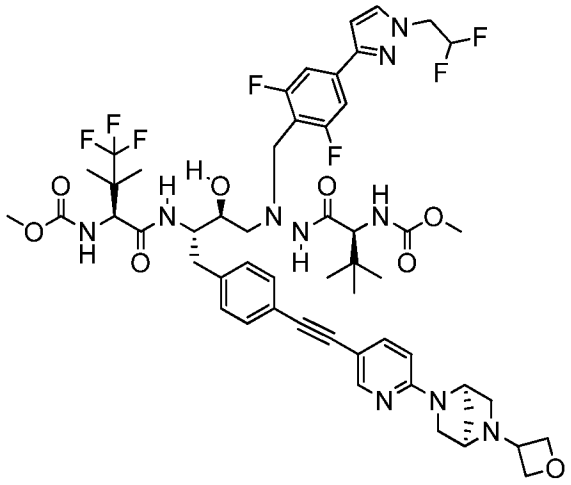
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (6) Промежуточные соединения: **I3**, **P10** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1115,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 9,9 Гц, 0H), 6,65 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,12 (tt, J = 55,3, 4,0 Гц, 1H), 4,87 (dd, J = 8,3, 7,0 Гц, 2H), 4,71 (dd, J = 8,3, 5,0 Гц, 2H), 4,54 - 4,42 (m, 2H), 4,38 - 4,31 (m, 1H), 4,26 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 4,13 - 3,97 (m, 4H), 3,85 (s, 0H), 3,67 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 3,26 (s, 1H), 2,81 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 2,70 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 1,98 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,77 (s, 9H).



ПРИМЕР 7

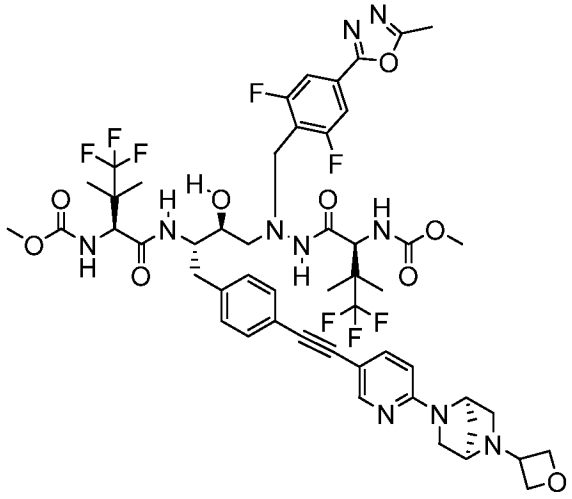
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (7). Промежуточные соединения: **I3**, **P10** и **S7. MC** (ИЭР) m/z 1117,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 (s, 2H), 8,11 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 14,0, 8,2 Гц, 4H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,73 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,12 (tt, J = 55,3, 4,0

Гц, 1H), 4,95 - 4,82 (m, 2H), 4,74 - 4,62 (m, 3H), 4,51 (td, J = 14,3, 4,0 Гц, 2H), 4,35 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 19,0 Гц, 4H), 3,86 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,37 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 2,81 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 2,70 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 2,23 - 2,02 (m, 2H), 1,98 - 1,83 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,77 (s, 9H).



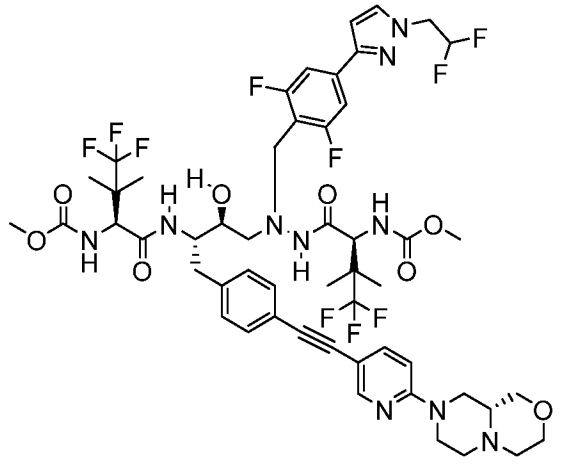
ПРИМЕР 8

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (8). Промежуточные соединения: **I3**, **P10** и **S6. МС** (ИЭР) m/z 1101,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,16 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 21,0, 8,1 Гц, 3H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,70 (d, J = 10,3 Гц, 0H), 6,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,12 (tt, J = 55,2, 3,9 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 8,4, 4,6 Гц, 1H), 4,57 - 4,42 (m, 3H), 4,41 (s, 1H), 4,35 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,87 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,80 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 2,70 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 2,24 (s, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,77 (s, 8H).



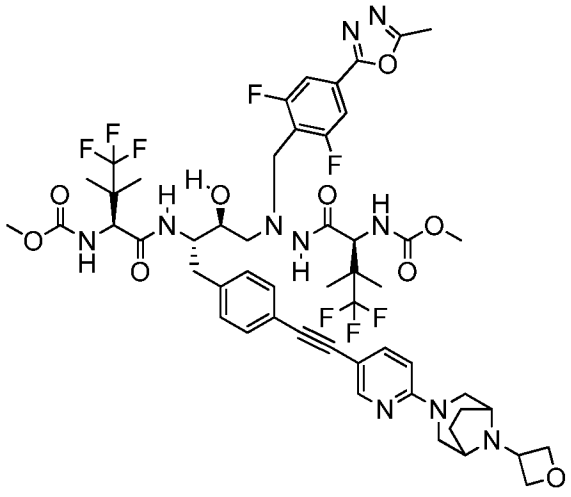
ПРИМЕР 9

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (9). Промежуточные соединения: **I2**, **P34** и **S6. МС** (ИЭР) m/z 1101,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,16 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,76 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,49 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,35 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,77 - 3,55 (m, 8H), 2,82 (d, J = 8,5 Гц, 3H), 2,71 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 1,05 (d, J = 7,7 Гц, 9H), 0,92 (s, 3H).



ПРИМЕР 10

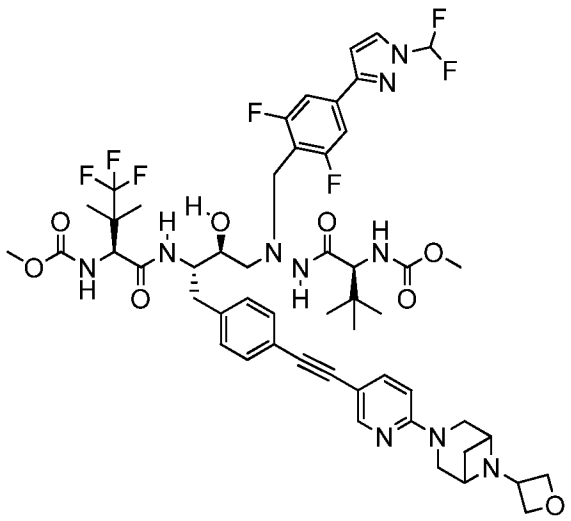
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-8-(4-((6-((R)-гексагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (10). Промежуточные соединения: **I2**, **P10** и **S8. МС** (ИЭР) m/z 1143,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,26 - 8,19 (m, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,30 - 5,97 (m, 1H), 4,51 (td, J = 14,2, 3,9 Гц, 3H), 4,35 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 12,4 Гц, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 2,89 - 2,61 (m, 5H), 1,08 (s, 4H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



ПРИМЕР 11

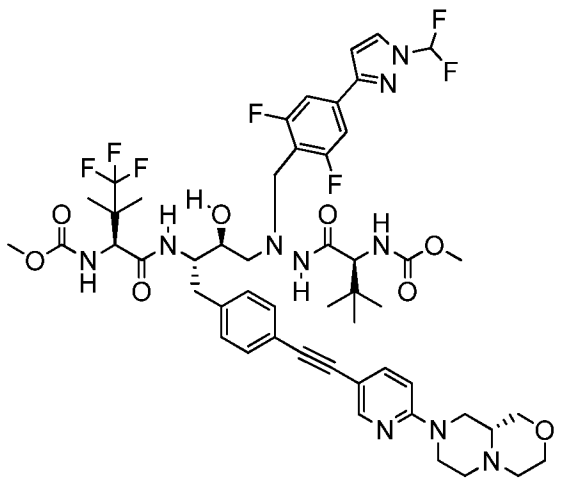
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (11). Промежуточные соединения: **I2**, **P34** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1121,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 2H), 4,74 -

4,63 (m, 2H), 4,34 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 17,9 Гц, 4H), 3,88 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,60 (d, J = 2,9 Гц, 6H), 3,28 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 2,82 (d, J = 8,6 Гц, 3H), 2,75 - 2,62 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,22 - 2,06 (m, 2H), 1,98 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,06 (s, 6H), 1,04 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 12

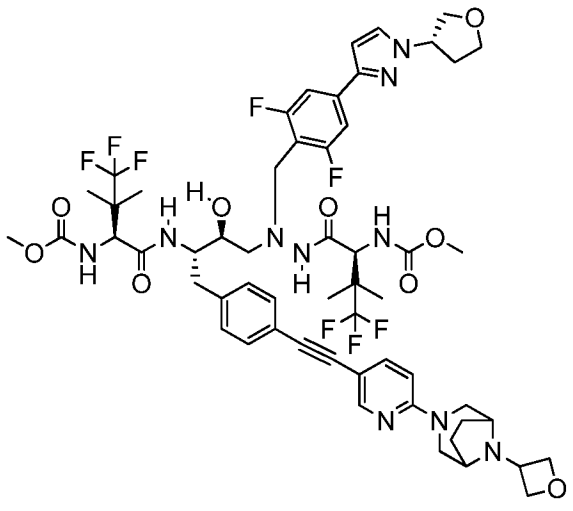
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (12). Промежуточные соединения: **I3**, **P4** и **S4. MC** (ИЭР) m/z 1087,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,52 (t, J = 59,9 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 3H), 7,22 (d, J = 7,9 Гц, 3H), 6,93 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4,70 - 4,57 (m, 2H), 4,44 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 12,4 Гц, 3H), 3,97 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 2,90 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 2,80 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 2,11 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 1,39 - 1,23 (m, 2H), 1,15 (s, 4H), 1,11 (s, 4H), 0,86 (s, 11H).



ПРИМЕР 13

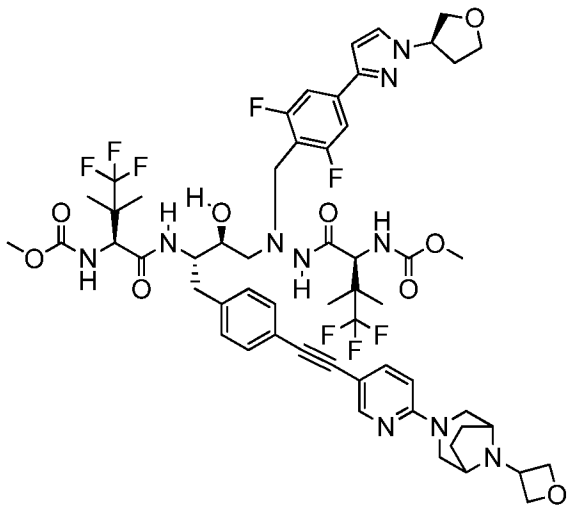
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-8-(4-((6-((R)-гексагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (13).

Промежуточные соединения: **I3**, **P4** и **S8. MC** (ИЭР) m/z 1073,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,30 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,75 - 7,59 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 7,4, 3,4 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 59,8 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 7,32 (d, J = 7,9 Гц, 3H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 3H), 7,03 - 6,88 (m, 3H), 6,82 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,62 (dd, J = 22,7, 13,0 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 12,2 Гц, 6H), 3,97 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,85 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,59 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,01 - 2,70 (m, 6H), 1,14 (s, 4H), 1,11 (s, 4H), 0,86 (s, 12H).



ПРИМЕР 14

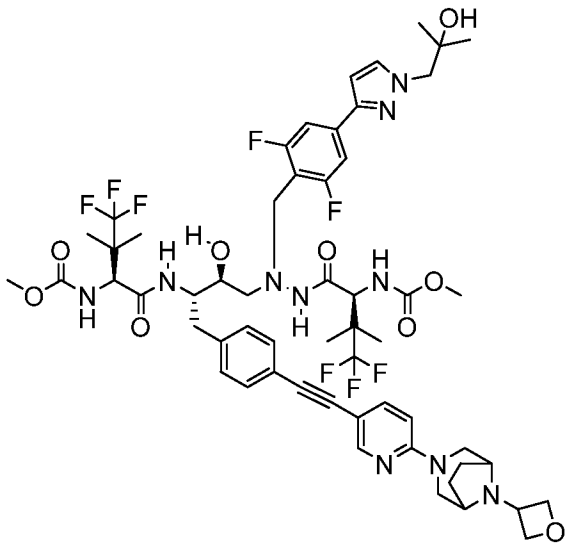
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(1-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (14). Промежуточные соединения: **I2**, **P17** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1176,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 13,9, 8,3 Гц, 4H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,75 (dd, J = 17,1, 9,4 Гц, 2H), 6,59 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,97 (dq, J = 8,2, 3,8 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 4,71 (dd, J = 8,3, 5,0 Гц, 3H), 4,52 - 4,32 (m, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 3H), 4,17 - 3,99 (m, 6H), 3,97 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 3,84 (td, J = 8,3, 5,4 Гц, 2H), 3,58 (d, J = 9,5 Гц, 8H), 3,27 (d, J = 13,9 Гц, 3H), 2,80 - 2,52 (m, 4H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,13 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,07 (s, 4H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



ПРИМЕР 15

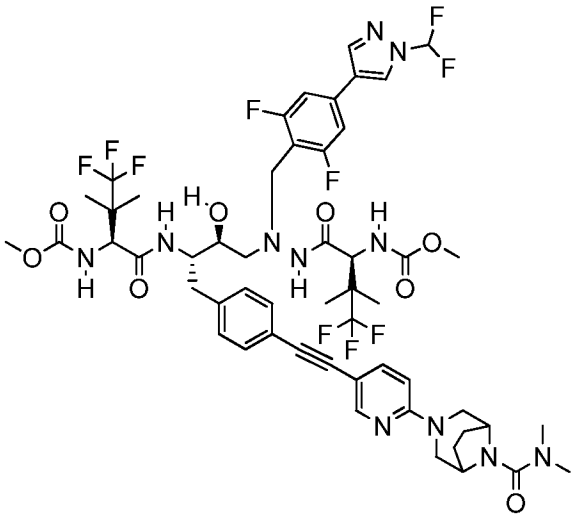
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(1-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (15). Промежуточные соединения: **I2**, **P18** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1176,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,19 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 14,4, 8,2 Гц, 4H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,74 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 6,59 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,98 (dd, J = 8,3, 3,9 Гц, 1H), 4,69 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 4,35 (d, J =

9,9 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 14,5, 7,1 Гц, 3H), 3,97 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,58 (d, J = 9,2 Гц, 6H), 2,81 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 2,68 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 2,49 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,94 (s, 0H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



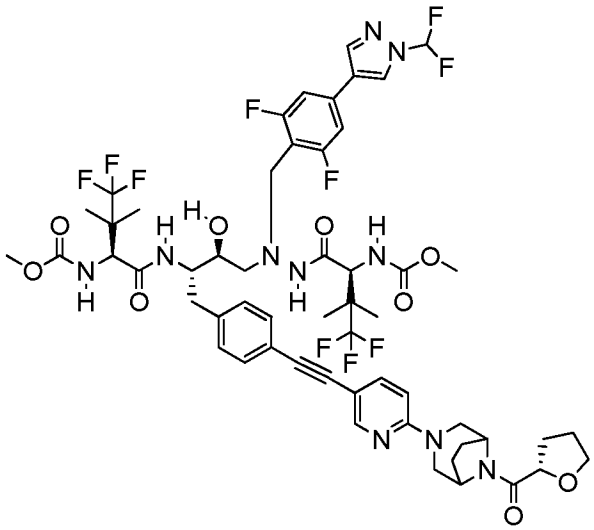
ПРИМЕР 16

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (16). Промежуточные соединения: **I2**, **P19** и **S3.** МС (ИЭР) m/z 1177,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 7,25 (dd, J = 12,2, 8,1 Гц, 4H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 4,71 (dd, J = 8,3, 5,0 Гц, 2H), 4,35 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,30 - 4,13 (m, 2H), 4,03 (d, J = 12,6 Гц, 3H), 3,84 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,58 (d, J = 8,2 Гц, 5H), 3,28 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 2,81 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 2,72 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,98 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



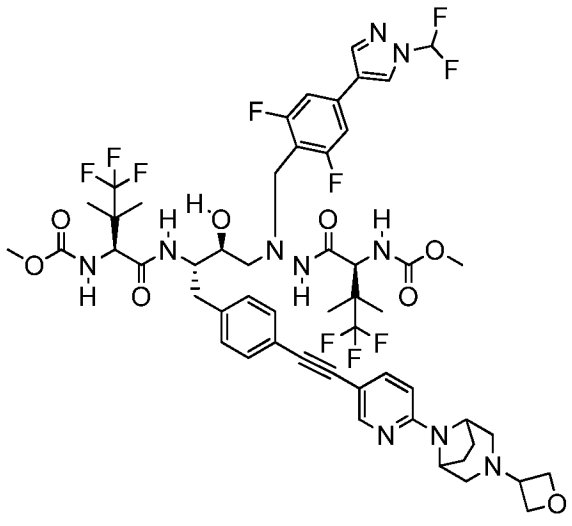
ПРИМЕР 17

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-8-(4-((6-(8-(диметилкарбамоил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (17). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S24.** МС (ИЭР) m/z 1177,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (dd, J = 9,3, 2,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 8,2, 5,7 Гц, 4H), 7,17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 3H), 4,12 (t, J = 11,1 Гц, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 3H), 3,66 (d, J = 10,3 Гц, 7H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,94 - 2,69 (m, 2H), 1,96 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 1,78 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,26 - 1,07 (m, 9H), 1,02 (s, 3H).



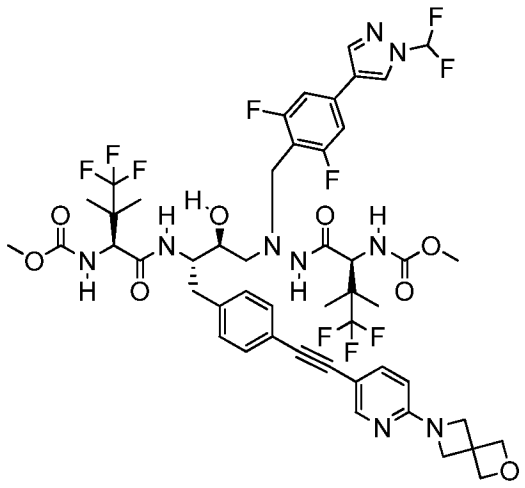
ПРИМЕР 18

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(8-((S)-тетрагидрофуран-2-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (18). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S25.** МС (ИЭР) m/z 1177,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 (s, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,05 (m, 5H), 6,96 - 6,84 (m, 1H), 6,72 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,75 - 4,65 (m, 5H), 4,60 (dd, J = 7,6, 6,2 Гц, 2H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 1H), 4,10 - 3,87 (m, 4H), 3,87 - 3,71 (m, 3H), 3,58 (d, J = 10,7 Гц, 6H), 3,17 - 2,96 (m, 2H), 2,89 - 2,59 (m, 4H), 2,19 - 1,93 (m, 2H), 1,93 - 1,67 (m, 4H), 1,15 - 0,96 (m, 9H), 0,94 (s, 3H).



ПРИМЕР 19

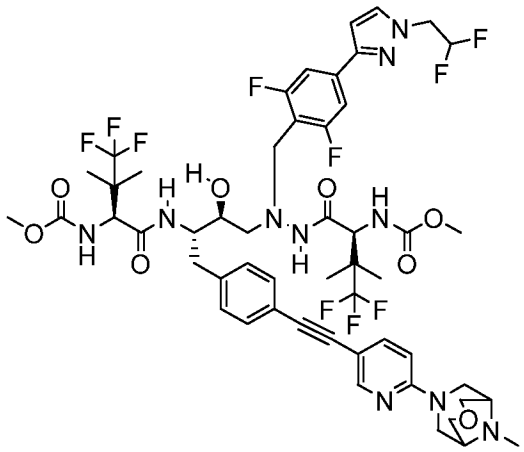
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(3-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (19). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S26. MC** (ИЭР) m/z 1177,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,24 (t, J = 8,3 Гц, 4H), 7,17 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,80 (ddtd, J = 4,5, 2,0, 1,0, 0,5 Гц, 1H), 4,76 - 4,69 (m, 4H), 4,50 - 4,37 (m, 1H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 4,13 (t, J = 10,7 Гц, 3H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 10,5 Гц, 6H), 2,97 - 2,66 (m, 6H), 2,33 - 2,10 (m, 3H), 1,26 - 1,08 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 20

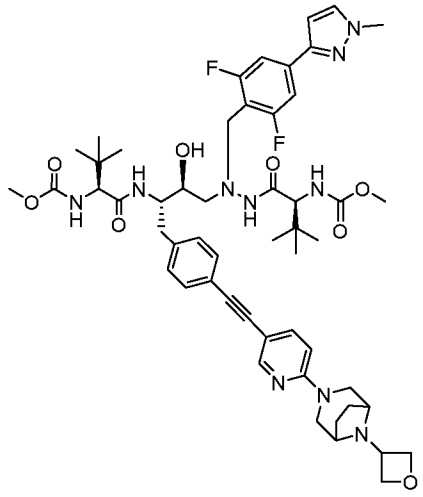
Метил-((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (20). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S27. MC** (ИЭР) m/z 1086,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,93 (dd, J = 9,4, 2,0 Гц, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 7,2, 3,3 Гц, 0H), 7,51 (s, 0H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Гц, 4H), 7,17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,86 (s, 4H), 4,49 (s, 4H), 4,43 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 4,24 - 4,05 (m, 2H), 3,92 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 7,6 Гц, 7H), 2,99 - 2,70 (m, 4H), 1,23 - 1,06 (m, 9H), 1,03

(s, 3H).



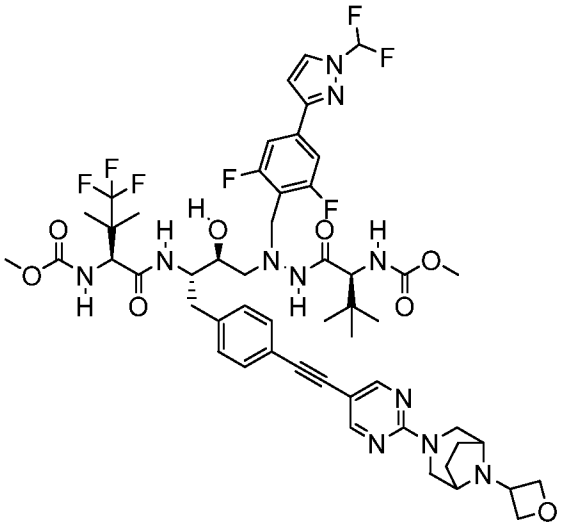
ПРИМЕР 21

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(9-метил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (21). Промежуточные соединения: **I2**, **P10** и **S2. MC** (ИЭР) m/z 1143,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 2H), 6,12 (tt, J = 55,4, 4,0 Гц, 1H), 4,50 (td, J = 14,3, 3,9 Гц, 2H), 4,34 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,29 - 4,18 (m, 1H), 4,04 (d, J = 13,0 Гц, 6H), 3,84 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,81 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 2,69 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



ПРИМЕР 22

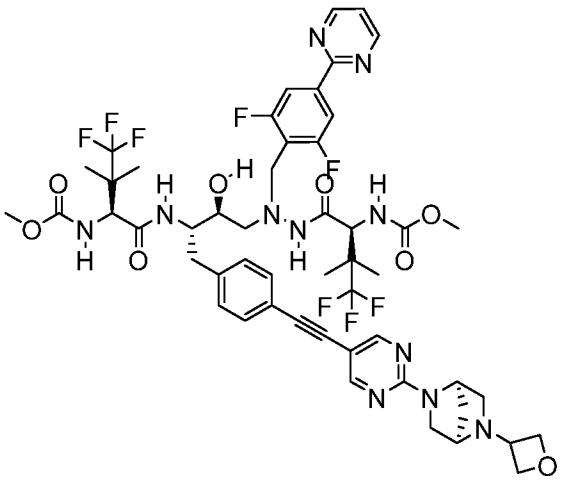
Метил-((5S,8S,9S,14S)-5-(*трет*-бутил)-11-(2,6-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (22). Промежуточные соединения **11**, **P41** и **S3.** МС (ИЭР) m/z 1011,29 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4)) δ 8,30 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Гц, 5H), 7,23 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,82 – 4,77 (m, 2H), 4,35 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 13,4 Гц, 4H), 3,93 (s, 6H), 3,67 (d, J = 6,4 Гц, 8H), 3,38 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 3,00 – 2,77 (m, 5H), 2,31 – 2,20 (m, 2H), 2,14 – 2,04 (m, 2H), 0,87 (d, J = 20,7 Гц, 21H).



ПРИМЕР 23

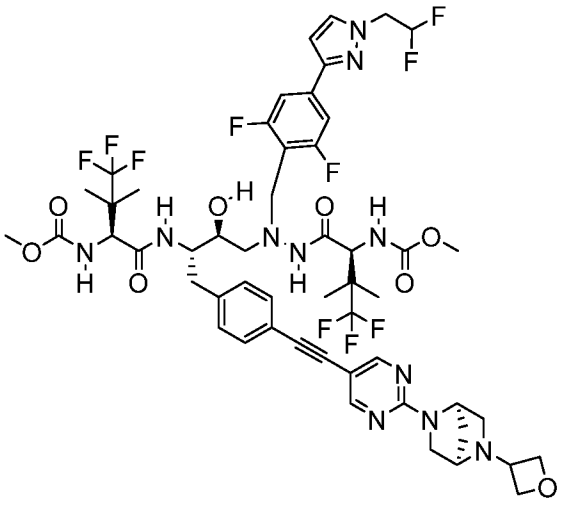
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (23). Промежуточные соединения: **I3**, **P4** и **S7. MC** (ИЭР) m/z 1102,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 2H), 8,20 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 59,9, 59,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 2,8 Гц,

1H), 6,83 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5,03 - 4,92 (m, 2H), 4,83 - 4,76 (m, 2H), 4,44 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 2H), 3,97 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,54 - 3,39 (m, 2H), 2,96 - 2,72 (m, 3H), 2,27 - 2,13 (m, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,86 (s, 9H).



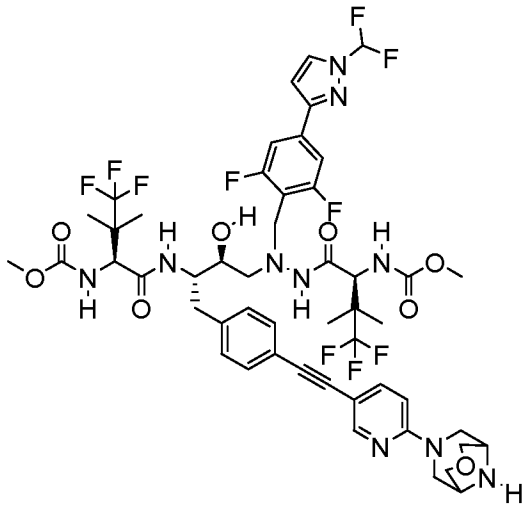
ПРИМЕР 24

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиримидин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (24). Промежуточные соединения: **I2**, **P16** и **S29. MC** (ИЭР) m/z 1104,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,87 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 8,52 (s, 2H), 8,19 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,41 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,99 - 4,90 (m, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,44 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 2H), 3,98 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,85 - 3,72 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,96 - 2,74 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 1,15 (s, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



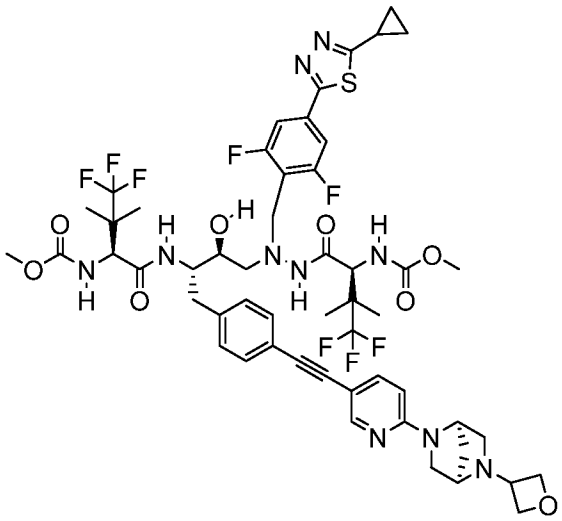
ПРИМЕР 25

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (25). Промежуточные соединения: **I2**, **P10** и **S29. МС** (ИЭР) m/z 1156,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 2H), 8,18 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,22 (tt, J = 55,5, 4,0 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,60 (td, J = 14,1, 3,7 Гц, 4H), 4,52 (s, 0H), 4,44 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,20 - 4,07 (m, 2H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 3,81 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,76 - 3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,00 - 2,71 (m, 4H), 2,34 (s, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 26

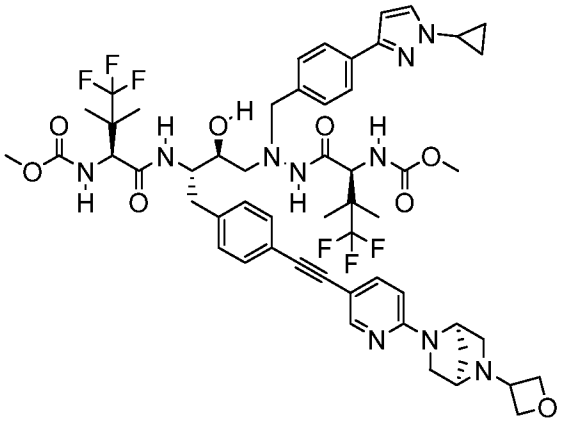
Метил-((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (26). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S28. МС** (ИЭР) m/z 1115,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 59,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,84 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,70 - 4,61 (m, 2H), 4,34 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,08 - 4,00 (m, 4H), 3,94 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,85 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,58 - 3,54 (m, 4H), 3,42 (d, J = 14,4 Гц, 3H), 2,85 - 2,62 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



ПРИМЕР 27

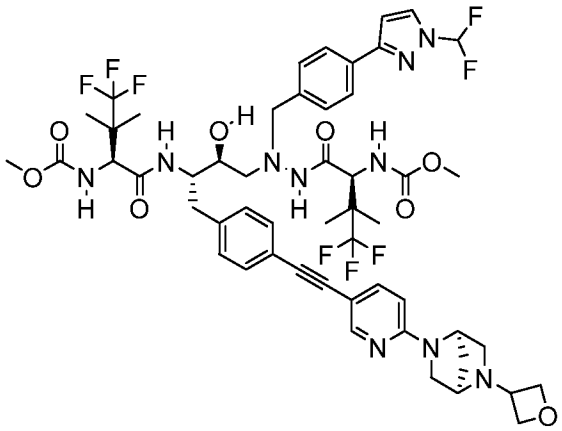
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (27). Промежуточные соединения: **I2**, **P3** и **S6.** МС (ИЭР) m/z 1149,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,16 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц,

2H), 7,13 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,92 - 4,78 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,19 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,87 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,72 - 3,61 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,89 - 2,75 (m, 3H), 2,73 - 2,61 (m, 1H), 2,43 (ddd, J = 13,1, 8,5, 4,9 Гц, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,27 - 1,18 (m, 2H), 1,10 - 1,01 (m, 11H), 0,93 (s, 3H).



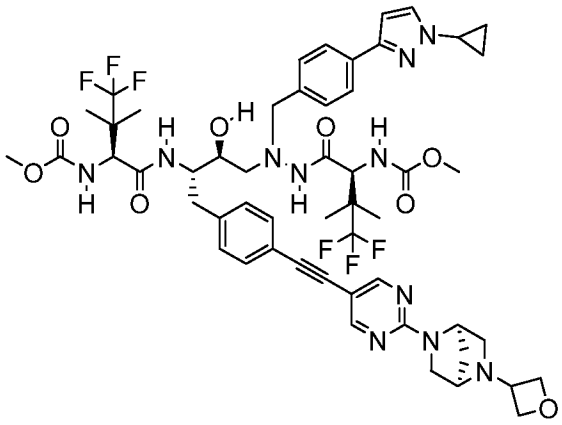
ПРИМЕР 28

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (28). Промежуточные соединения: **I2**, **P21** и **S6**. **МС** (ИЭР) m/z 1095,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,16 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 3H), 7,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,67 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,30 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,16 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,88 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 2,87 - 2,76 (m, 2H), 2,76 - 2,59 (m, 2H), 2,23 (s, 2H), 1,07 - 0,94 (m, 10H), 0,92 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).



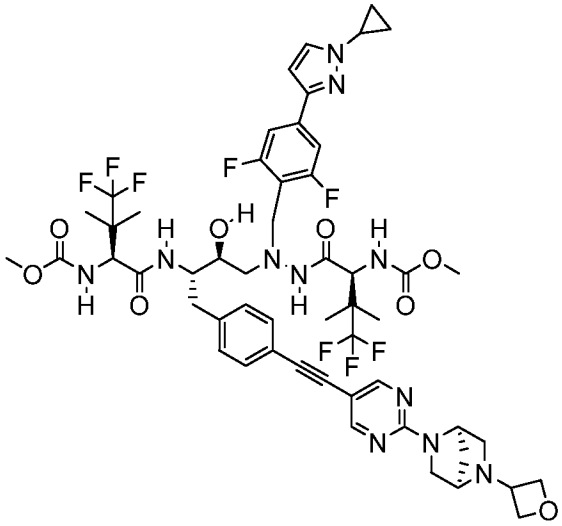
ПРИМЕР 29

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (29). Промежуточные соединения: **I2**, **P6** и **S6. МС** (ИЭР) m/z 1105,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,25 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,95 (dd, J = 8,4, 6,5 Гц, 1H), 4,93 - 4,87 (m, 1H), 4,70 (dd, J = 8,5, 4,6 Гц, 1H), 4,66 - 4,53 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,40 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 4,01 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,96 - 2,66 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).



ПРИМЕР 30

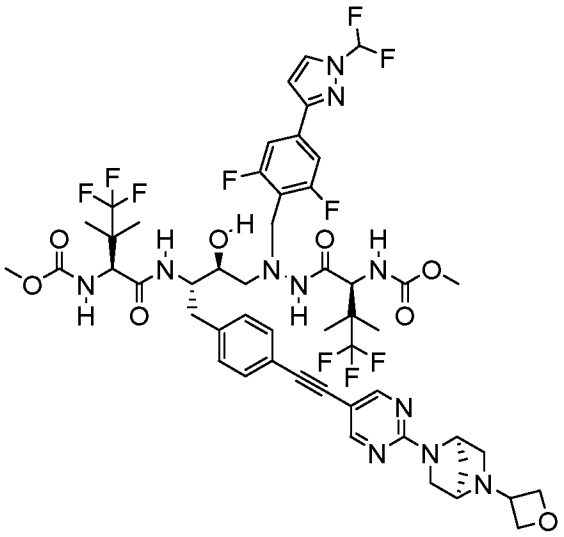
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (30). Промежуточные соединения: **I2**, **P21** и **S29. MC** (ИЭР) m/z 1096,7 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (s, 2H), 8,10 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,65 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,76 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,93 (dt, J = 20,6, 7,3 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,65 - 4,55 (m, 1H), 4,51 (s, 0H), 4,40 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,02 - 3,78 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,94 - 2,67 (m, 4H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,15 - 1,04 (m, 10H), 1,01 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).



ПРИМЕР 31

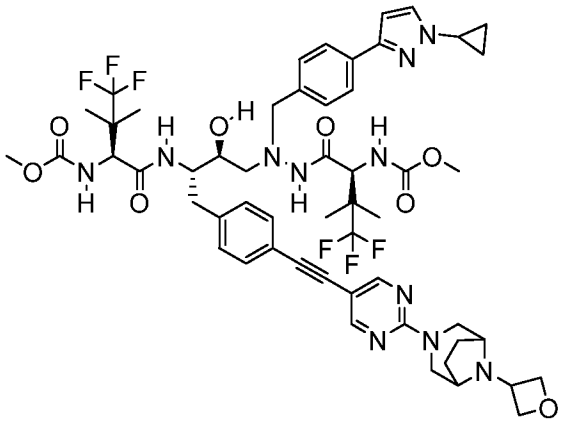
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (31). Промежуточные соединения: **I2**, **P13** и **S29. MC** (ИЭР) m/z 1132,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (s, 2H), 8,15 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 4H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,10 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,77 (d, J =

9,8 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,93 (dt, J = 20,5, 7,3 Гц, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,60 (td, J = 12,1, 11,2, 5,5 Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 4,18 - 4,07 (m, 2H), 3,93 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,80 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,76 - 3,67 (m, 5H), 3,66 (s, 2H), 2,96 - 2,70 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 1,22 - 1,04 (m, 12H), 1,02 (s, 3H).



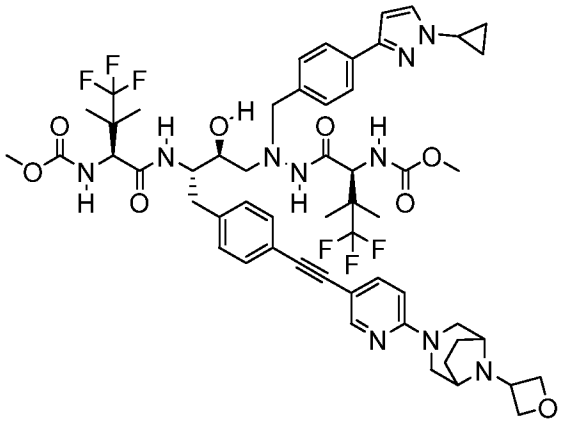
ПРИМЕР 32

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (32). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S29. MC** (ИЭР) m/z 1142,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (s, 2H), 8,14 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 59,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,93 (dt, J = 20,5, 7,3 Гц, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,60 (dq, J = 11,6, 6,2, 5,6 Гц, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,44 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,21 - 4,05 (m, 2H), 3,94 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,77 - 3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,96 - 2,72 (m, 4H), 2,44 - 2,24 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



ПРИМЕР 33

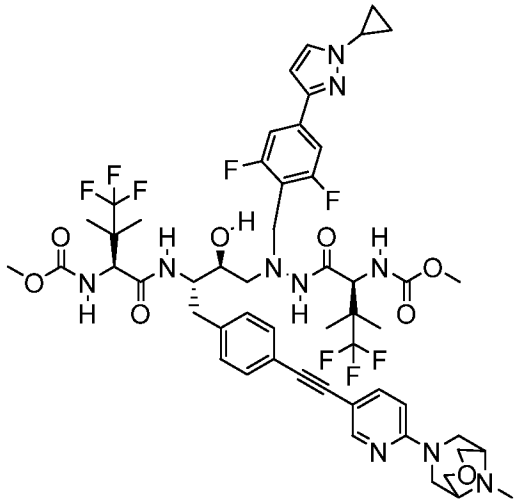
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (33). Промежуточные соединения: **I2**, **P21** и **S7. MC** (ИЭР) m/z 1142,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 2H), 8,10 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,82 - 4,71 (m, 3H), 4,39 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 2H), 3,97 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 3,67 (s, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,45 (d, J = 14,6 Гц, 2H), 2,93 - 2,86 (m, 2H), 2,85 - 2,67 (m, 1H), 2,31 - 2,15 (m, 2H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 10H), 1,01 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).



ПРИМЕР 34

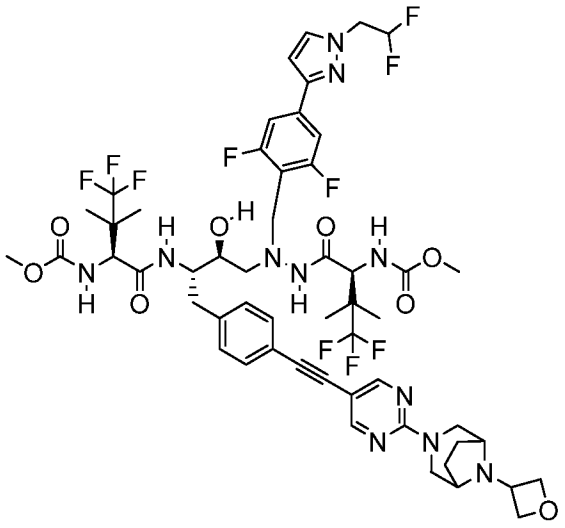
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-

трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (34). Промежуточные соединения: **I2**, **P21** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1109,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 7,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,07 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,92 - 4,82 (m, 2H), 4,74 - 4,66 (m, 2H), 4,34 - 4,21 (m, 3H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 3H), 3,88 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,65 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,28 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,76 - 2,56 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,07 - 0,89 (m, 13H), 0,72 (s, 3H).



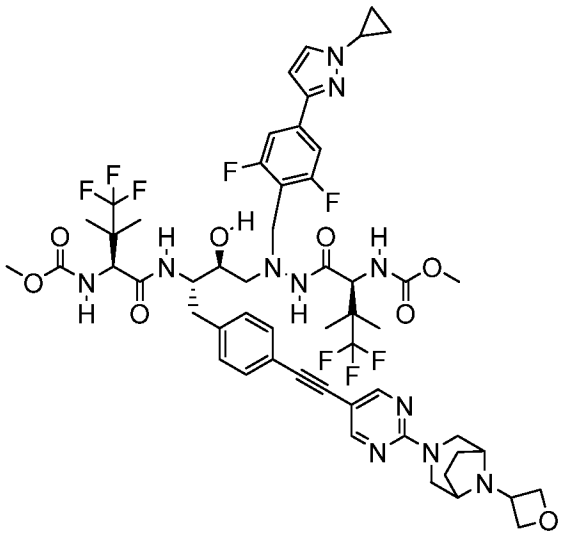
ПРИМЕР 35

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(9-метил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (35). Промежуточные соединения: **I2**, **P13** и **S2. МС** (ИЭР) m/z 1119,5 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,27 (dd, J = 2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,26 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 14,7 Гц, 2H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 7H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,78 (dt, J = 14,9, 3,0 Гц, 2H), 3,73 - 3,67 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,94 - 2,72 (m, 4H), 1,21 - 0,99 (m, 16H).



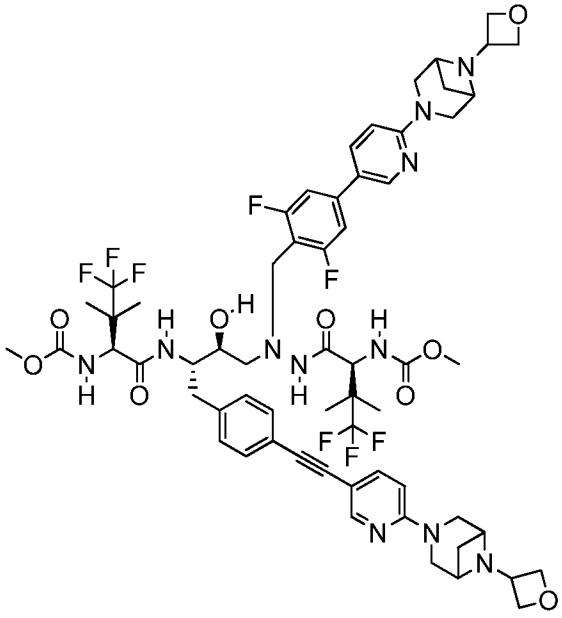
ПРИМЕР 36

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (36). Промежуточные соединения: **I2**, **P10** и **S7. МС** (ИЭР) m/z 1170,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 2H), 8,19 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,22 (tt, J = 55,3, 4,0 Гц, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 2H), 4,83 - 4,78 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,60 (td, J = 14,3, 3,9 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,22 - 4,03 (m, 4H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 3H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



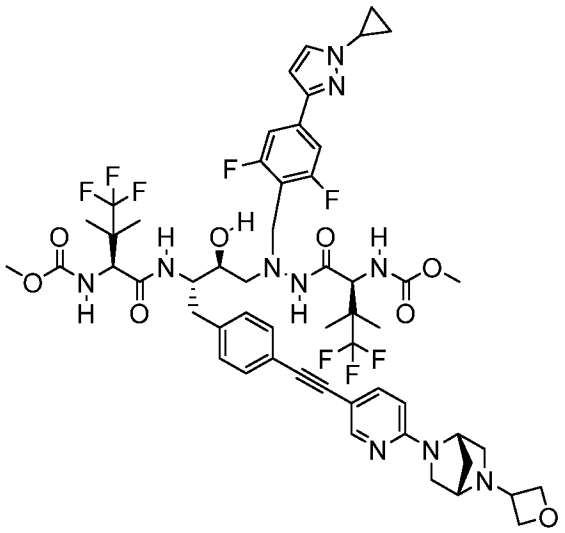
ПРИМЕР 37

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (37). Промежуточные соединения: **I2**, **P13** и **S7. MC** (ИЭР) m/z 1146,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,43 (s, 2H), 8,10 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Гц, 4H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,07 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 2H), 4,75 - 4,57 (m, 4H), 4,45 - 4,28 (m, 1H), 4,22 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 4H), 3,83 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,71 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 2,86 - 2,63 (m, 4H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,12 - 1,06 (m, 3H), 1,06 - 0,95 (m, 10H), 0,93 (s, 3H).



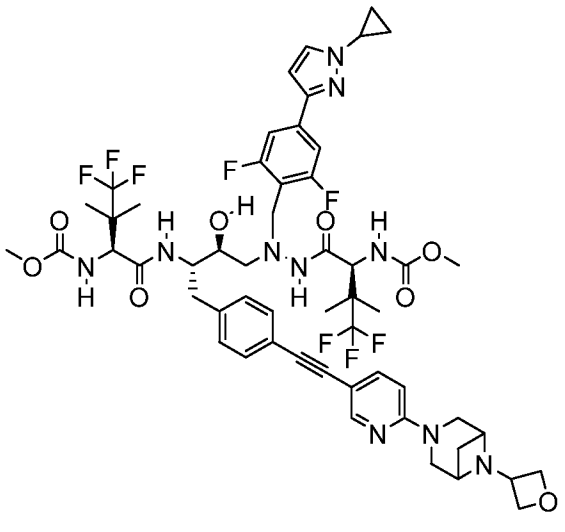
ПРИМЕР 38

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (38). Промежуточные соединения: **I2**, **P22** и **S4. МС** (ИЭР) m/z 1254,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,31 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,69 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,66 (t, J = 6,5 Гц, 4H), 4,40 - 4,31 (m, 6H), 4,04 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 3H), 3,77 (t, J = 6,3 Гц, 4H), 3,61 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (d, J = 13,4 Гц, 8H), 2,89 - 2,55 (m, 6H), 1,57 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 1,24 - 1,13 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).



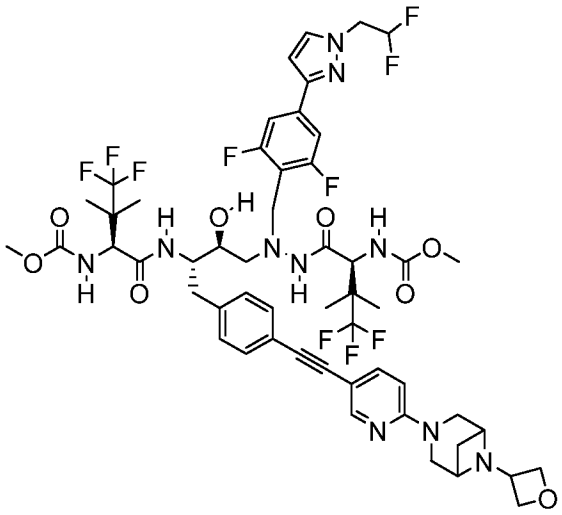
ПРИМЕР 39

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1S,4S)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (39). Промежуточные соединения: **I2**, **P13** и **S30. МС** (ИЭР) m/z 1131,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,16 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,59 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 5H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,73 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,63 - 6,52 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,54 - 4,43 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,35 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 2H), 3,83 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,70 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,65 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,86 - 2,60 (m, 4H), 2,23 (s, 2H), 1,10 - 0,95 (m, 13H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 40

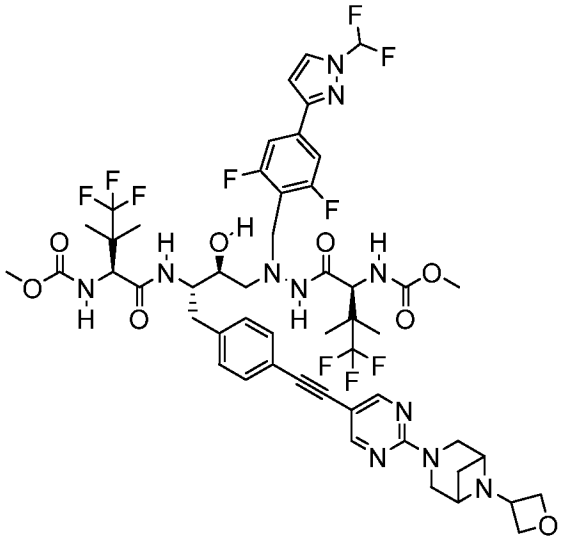
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (40). Промежуточные соединения: **I2**, **P13** и **S4. MC** (ИЭР) m/z 1131,9 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,23 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 3,3 Гц, 4H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,68 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,93 - 4,83 (m, 2H), 4,51 (dd, J = 8,2, 4,0 Гц, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,12 - 3,94 (m, 4H), 3,83 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,65 - 3,60 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,85 - 2,62 (m, 4H), 2,01 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 1,18 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 1,10 - 0,94 (m, 13H), 0,92 (s, 3H).



ПРИМЕР 41

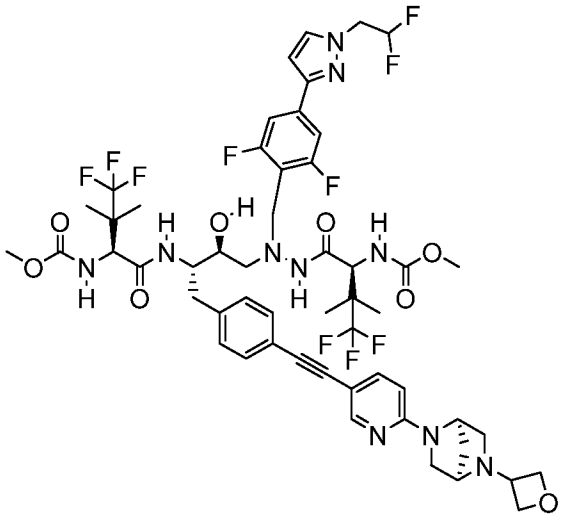
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (41). Промежуточные соединения: **I2**, **P10** и **S4. MC** (ИЭР) m/z 1155,6 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,24 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,69 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,13 (tt, J = 55,3, 3,9 Гц, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 4H), 4,35 (s, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 3,95 (m, 4H), 3,84 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,63 (s,

2H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,86 - 2,72 (m, 3H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 1,19 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



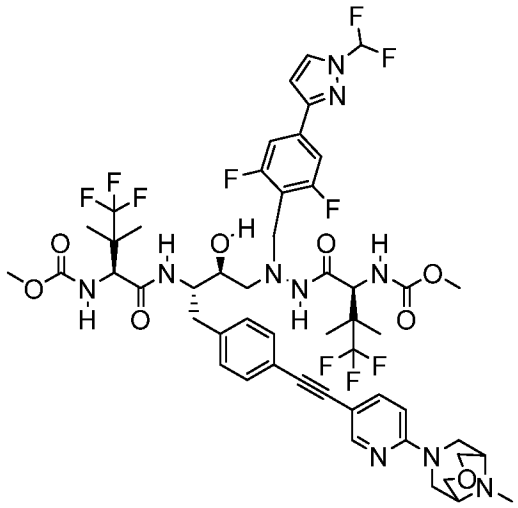
ПРИМЕР 42

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (42). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S52.** **МС** (ИЭР) m/z 1143,8 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 2H), 8,19 (d, J = 9,4 Гц, 0H), 8,11 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,70 - 7,51 (m, 4H), 7,44 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 6,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 2H), 4,37 - 4,28 (m, 2H), 4,27 - 4,11 (m, 4H), 3,91 (dd, J = 25,4, 13,9 Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,94 - 2,83 (m, 3H), 2,83 - 2,70 (m, 1H), 2,09 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 1,18 - 1,13 (m, 6H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



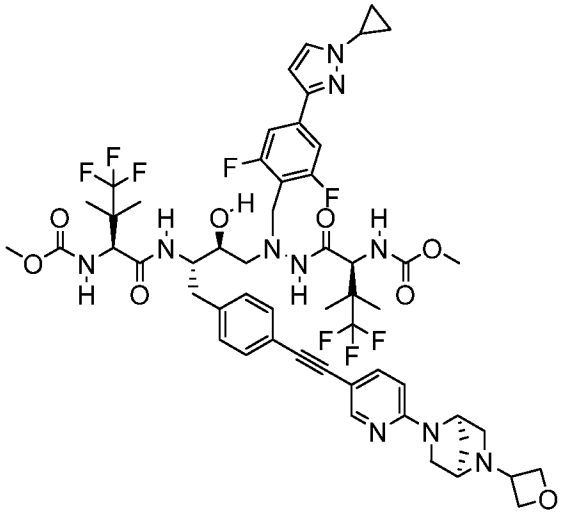
ПРИМЕР 43

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (43). Промежуточные соединения: **I2**, **P10** и **S6.** **МС** (ИЭР) m/z 1155,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,25 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,82 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,39 - 6,05 (m, 1H), 5,06 - 5,02 (m, 1H), 4,74 - 4,67 (m, 1H), 4,65 - 4,53 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,44 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 3,93 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,94 - 2,72 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



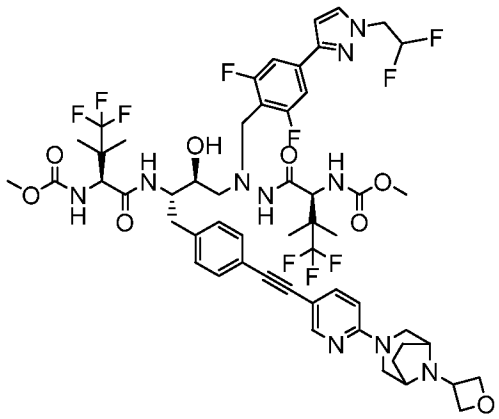
ПРИМЕР 44

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(9-метил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (44). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S2.** **МС** (ИЭР) m/z 1130,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 9,2, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,85 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,13 - 3,94 (m, 5H), 3,85 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,71 - 3,63 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,88 - 2,73 (m, 3H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 45

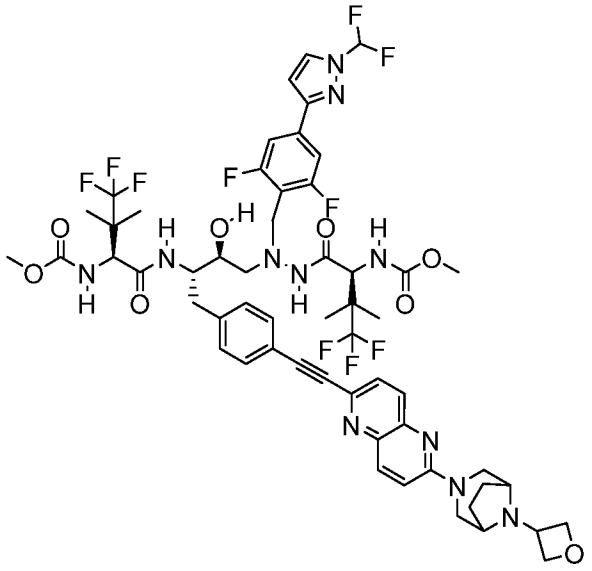
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (45). Промежуточные соединения: **I2**, **P13** и **S6. MC** (ИЭР) m/z 1130,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,16 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,86 (dd, J = 8,3, 6,4 Гц, 1H), 4,61 (dd, J = 8,5, 4,6 Гц, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,35 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,83 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,06 - 0,94 (m, 10H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 46

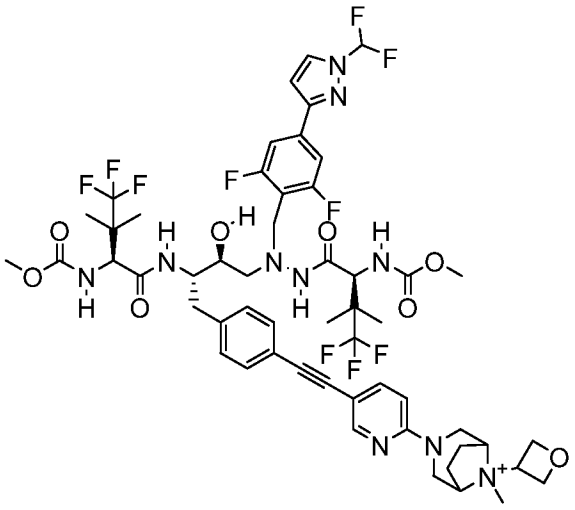
Метил-((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-15,15-диметил-11-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (46). Промежуточные соединения: **I2**, **P10** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1169,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,30 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,22 (tt, J = 55,5, 4,2 Гц, 1H), 4,97 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 4,80 (dd, J = 8,2, 5,0 Гц, 2H), 4,60 (td, J = 14,2, 3,9 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,36 (d, J =

13,6 Гц, 2H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 4H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,37 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 2,96 - 2,69 (m, 4H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



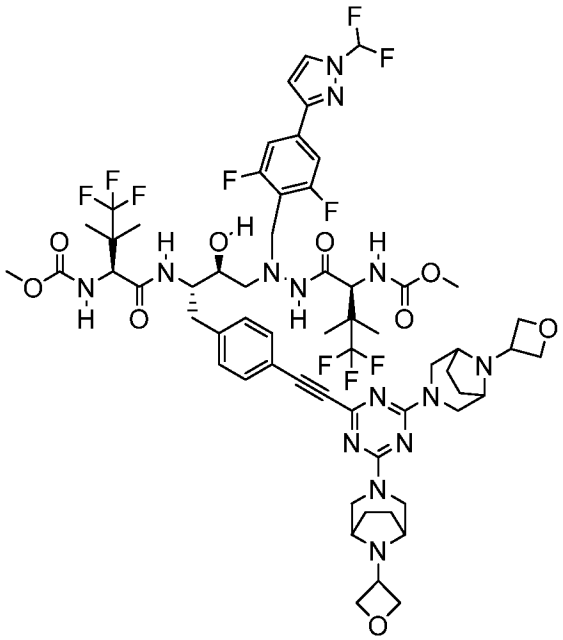
ПРИМЕР 47

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (47). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S31. MC** (ИЭР) m/z 1206,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,23 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,16 - 8,10 (m, 2H), 8,09 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 59,5 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 4H), 7,30 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 6,95 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,99 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,84 (dd, J = 8,3, 5,0 Гц, 2H), 4,65 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 4,45 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,27 - 4,11 (m, 4H), 3,95 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,99 - 2,83 (m, 3H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).



ПРИМЕР 48

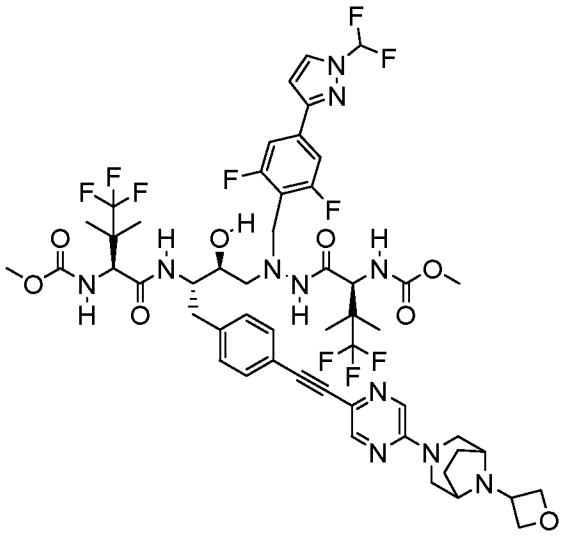
3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)гидразинил)-3-гидрокси-2-((S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутанамидо)бутил)фенил)этинил)пиридин-2-ил)-8-метил-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ий (48). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S54** и **S55.** **МС** (ИЭР) m/z 1169,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,21 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,44 (t, J = 60,3 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,07 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,55 - 5,45 (m, 1H), 5,00 - 4,83 (m, 4H), 4,35 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,12 - 3,94 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 2H), 3,59 (d, J = 1,2 Гц, 3H), 3,57 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 3,50 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,88 - 2,73 (m, 3H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1,5H), 2,28 (d, J = 11,3 Гц, 0,5H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 49

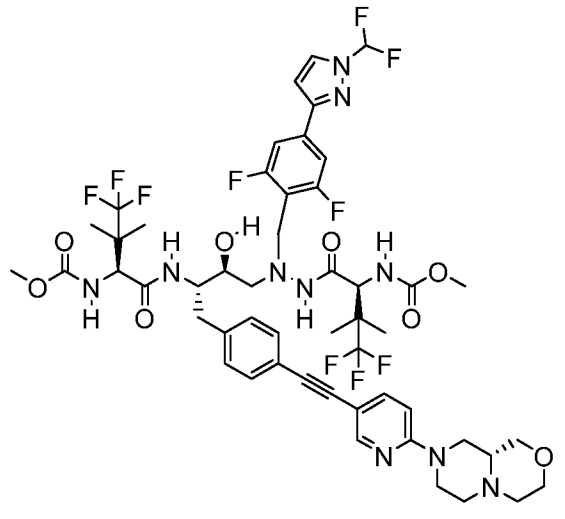
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((4-((1R,5S)-8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (49).

Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S32. МС** (ИЭР) m/z 1323,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 59,6 Гц, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 5,00 - 4,91 (m, 4H), 4,83 - 4,68 (m, 4H), 4,54 - 4,39 (m, 3H), 4,33 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,04 (m, 6H), 3,94 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,51 - 3,39 (m, 5H), 3,00 - 2,72 (m, 4H), 2,37 - 2,11 (m, 4H), 2,03 - 1,84 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



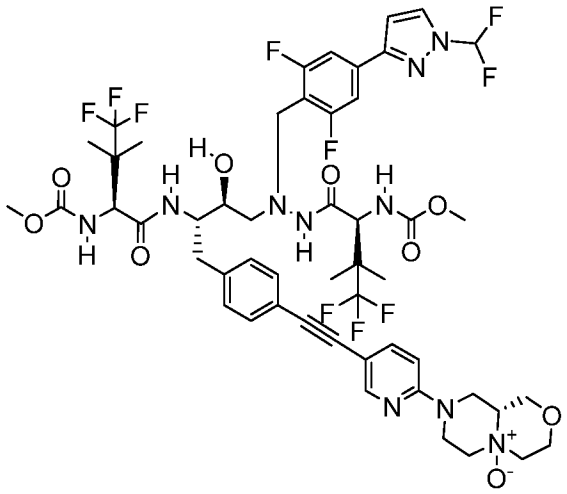
ПРИМЕР 50

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((5-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразин-2-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (50). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S33.** **МС** (ИЭР) m/z 1156,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,34 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 59,4 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,40 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,97 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,82 - 4,76 (m, 2H), 4,47 - 4,36 (m, 3H), 4,30 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 4H), 3,95 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,46 (d, J = 14,0 Гц, 3H), 2,96 - 2,71 (m, 4H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 51

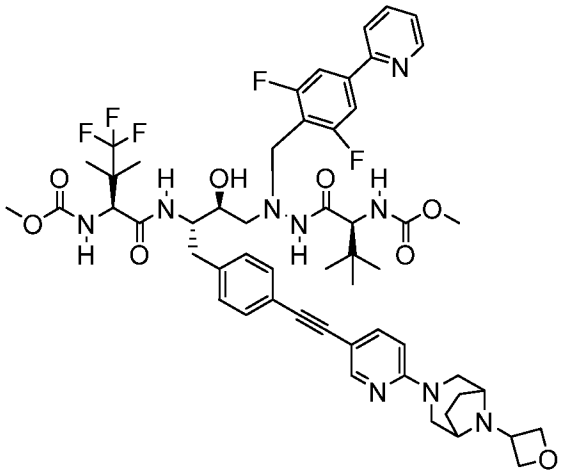
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-8-(4-((6-((R)-гексагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (51). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S8. МС** (ИЭР) m/z 1129,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,24 - 8,15 (m, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,89 - 6,79 (m, 2H), 4,60 - 4,44 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,76 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54 - 3,35 (m, 2H), 2,85 - 2,74 (m, 4H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 52

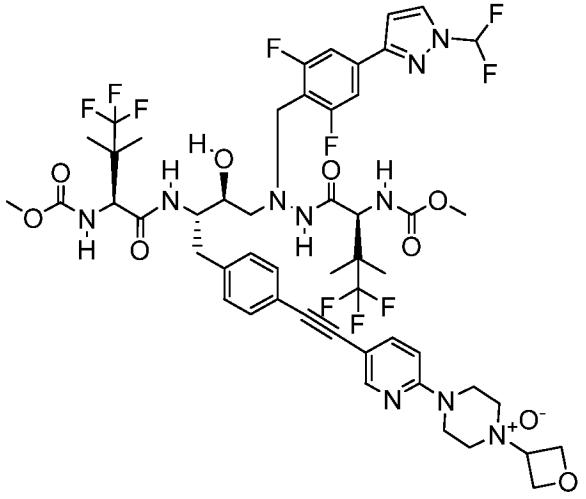
(9aR)-8-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)гидразинил)-3-гидрокси-2-((S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутанамидо)бутил)фенил)этинил)пиридин-2-ил)октагидро-5H-пиразино[2,1-c][1,4]оксазина 5-оксид (52). К раствору соединения **51** (17 мг, 0,02 ммоль) в CH_3CN (1 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (77%, 3,9 мг, 0,02 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, после чего очищали с помощью ВЭЖХ с получением соединения **52**. МС (ИЭР) m/z 1146,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,38 - 8,23 (m, 1H), 8,17 - 8,06 (m, 2H), 7,99 - 7,88 (m, 0H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,59 -

7,40 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,10 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,77 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 21,3, 12,0 Гц, 2H), 4,28 (dd, J = 17,0, 11,1 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 4,10 - 3,87 (m, 6H), 3,67 (d, J = 10,5 Гц, 8H), 3,26 - 3,12 (m, 1H), 3,00 - 2,73 (m, 4H), 2,02 (s, 2H), 1,24 - 1,10 (m, 10H), 1,02 (s, 3H).



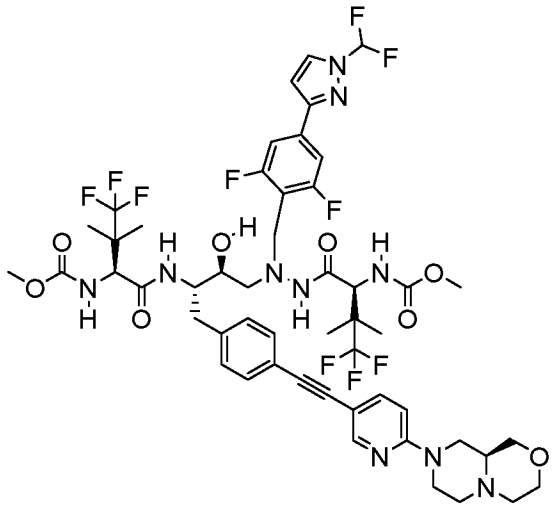
ПРИМЕР 53

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (53). Промежуточные соединения: **I3**, **P28** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1062,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,64 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,82 – 4,76 (m, 4H), 4,40 (dd, J = 33,8, 12,0 Гц, 3H), 4,16 (d, J = 12,1 Гц, 4H), 4,00 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,79 – 3,60 (m, 9H), 3,37 (d, J = 14,0 Гц, 3H), 2,95 – 2,77 (m, 4H), 2,22 (s, 2H), 2,08 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 1,13 (d, J = 11,3 Гц, 6H), 0,86 (s, 10H).



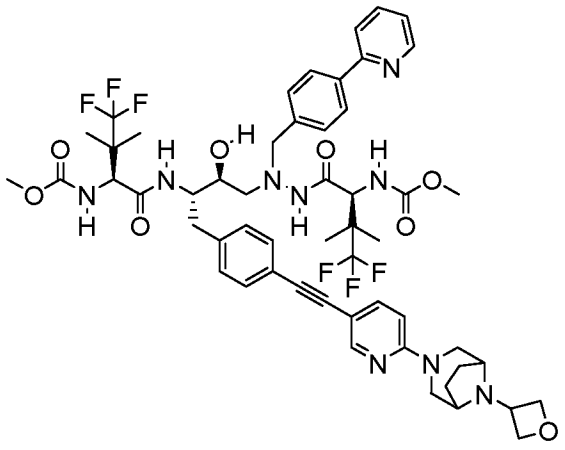
ПРИМЕР 54

4-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)гидразинил)-3-гидрокси-2-((S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутанамидо)бутил)фенил)этинил)пиридин-2-ил)-1-(оксетан-3-ил)пиперазина 1-оксид (54). Указанное в заголовке соединение **54** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **52**, но с применением соединения **112**. МС (ИЭР) m/z 1145,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,31 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,19 - 8,05 (m, 2H), 7,77 - 7,59 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,01 - 6,88 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5,14 - 5,00 (m, 3H), 4,94 (dd, J = 8,1, 6,7 Гц, 2H), 4,47 (dd, J = 25,9, 10,4 Гц, 3H), 4,37 - 4,24 (m, 1H), 4,14 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,95 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,87 - 3,57 (m, 14H), 2,98 - 2,67 (m, 4H), 1,25 - 1,06 (m, 10H), 1,02 (s, 3H).



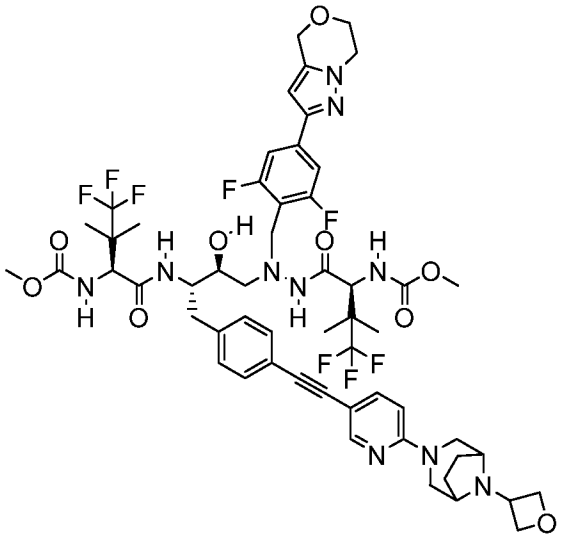
ПРИМЕР 55

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-8-(4-((6-((S)-гексагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (55). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S9. МС** (ИЭР) m/z 1129,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,21 (dd, J = 2,2, 0,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 59,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 4,60 - 4,44 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,76 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,54 - 3,35 (m, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 4H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 56

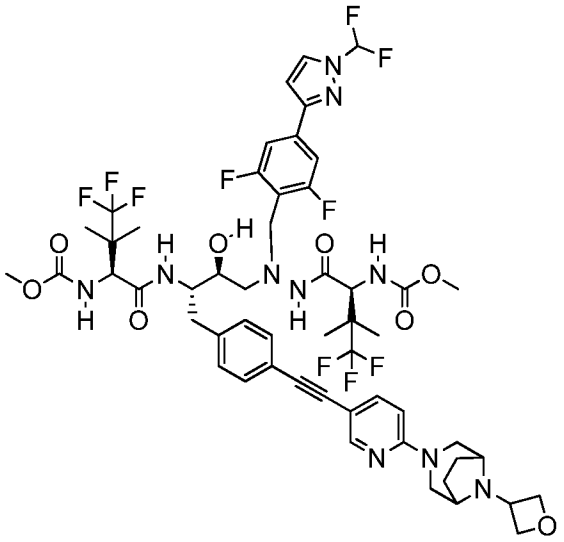
Метил-((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-11-(4-(пиридин-2-ил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (56). Промежуточные соединения: **I2**, **P30** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1081,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,75 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,41 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 8,36 - 8,25 (m, 1H), 8,20 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,81 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,96 (dd, J = 8,1, 7,1 Гц, 2H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,0 Гц, 2H), 4,44 - 4,30 (m, 3H), 4,24 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,08 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 2,98 - 2,72 (m, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,36, -77,68, -77,89.



ПРИМЕР 57

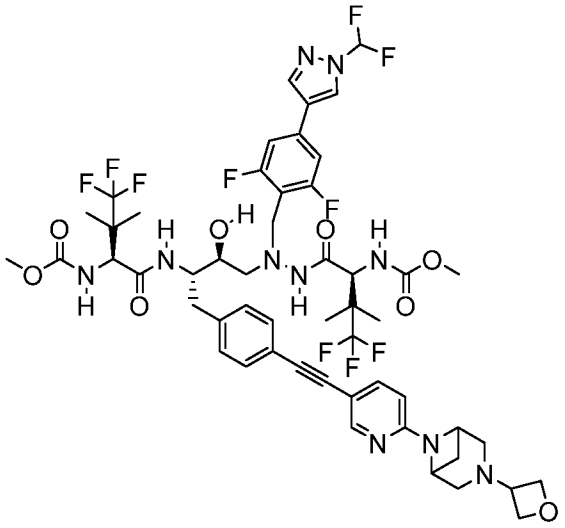
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (57). Промежуточные соединения: **I2**, **P27** и **S3.** МС (ИЭР) m/z 1161,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Гц, 1H),

7,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,17 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,81 (dd, J = 8,3, 5,0 Гц, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,35 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 9H), 3,93 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 2,96 - 2,71 (m, 4H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,08 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,40, -77,74, -77,92, -115,37.



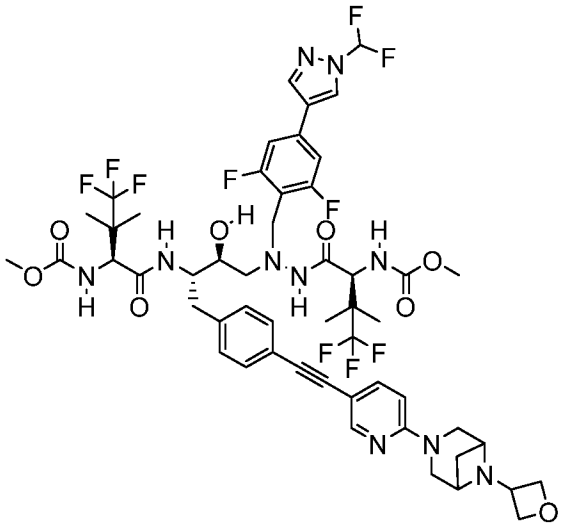
ПРИМЕР 58

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (58) (GS-PI1). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1155,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 (dd, J = 2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,54 (d, J = 59,9 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,99 - 4,92 (m, 2H), 4,84 - 4,77 (m, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 3H), 4,22 - 4,09 (m, 4H), 3,94 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 2,95 - 2,70 (m, 4H), 2,30 - 2,15 (m, 2H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,40, -77,73, -77,90, -96,95 (dd, J = 59,9, 19,6 Гц), -114,92.



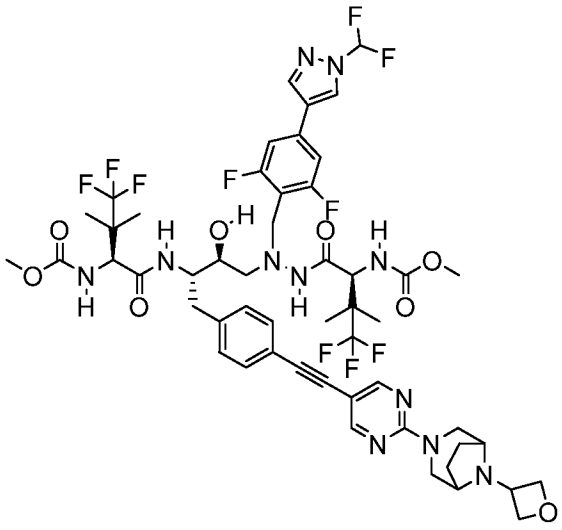
ПРИМЕР 59

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(3-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (59). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S34.** **МС** (ИЭР) m/z 1141,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,37 - 8,24 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 4H), 7,18 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,77 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,62 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 4,53 (dd, J = 8,3, 5,1 Гц, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 4,27 - 4,07 (m, 3H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,68 - 3,61 (m, 4H), 3,00 (dt, J = 10,2, 6,3 Гц, 1H), 2,94 - 2,72 (m, 4H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,39, -77,71, -77,96, -96,87 (d, J = 59,7 Гц), -115,01.



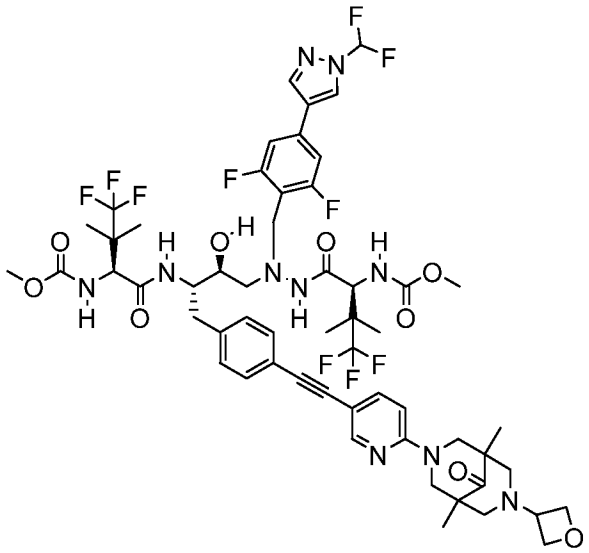
ПРИМЕР 60

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (60). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S4. MC** (ИЭР) m/z 1141,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,24 (dd, J = 12,7, 8,2 Гц, 4H), 7,18 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 5,08 - 4,93 (m, 2H), 4,65 - 4,56 (m, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,39 - 4,27 (m, 1H), 4,21 - 4,03 (m, 3H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,95 - 2,73 (m, 4H), 2,11 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,39, -77,72, -77,93, -96,87 (d, J = 59,7 Гц), -115,02



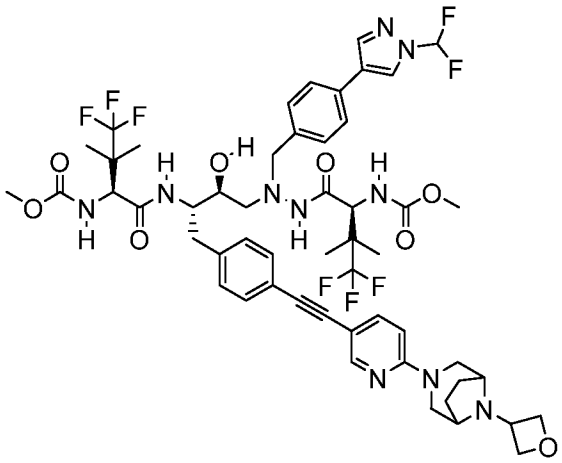
ПРИМЕР 61

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (61). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S7. MC** (ИЭР) m/z 1156,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,18 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,51 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,24 (t, J = 8,1 Гц, 4H), 7,18 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 2H), 4,84 - 4,77 (m, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 3H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 2,96 - 2,66 (m, 4H), 2,21 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 1,99 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,39, -77,72, -77,86, -96,87 (d, J = 59,7 Гц), -115,03.



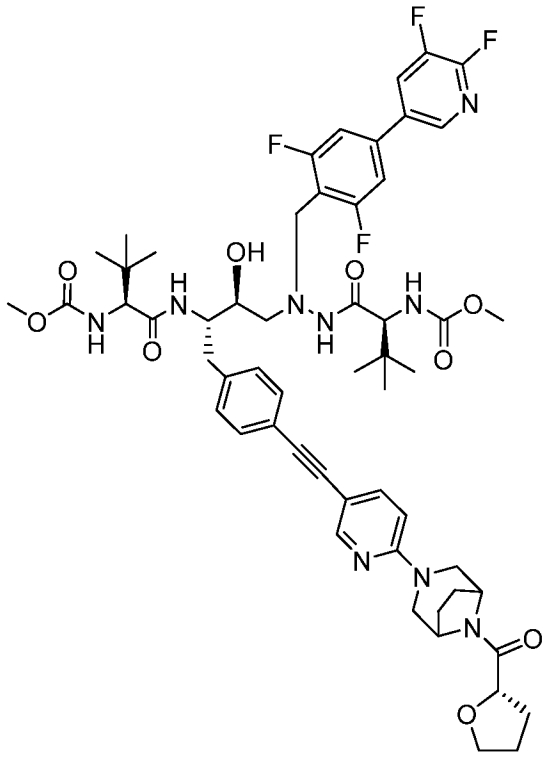
ПРИМЕР 62

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-8-(4-((6-(1,5-диметил-7-(оксетан-3-ил)-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (62) Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S37.** МС (ИЭР) m/z 1229,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,58 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,2, 5,8 Гц, 4H), 7,18 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,65 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 4,54 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 4,43 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,35 - 4,16 (m, 3H), 4,13 (t, J = 11,3 Гц, 2H), 4,02 (d, J = 12,4 Гц, 0H), 3,93 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 3,69 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 2,99 - 2,71 (m, 4H), 2,47 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 1,17 (s, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 4H), 1,07 (s, 5H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,38 , -77,71 (d, J = 5,6 Гц), -77,97 , -96,87 (d, J = 59,7 Гц), -115,02 .



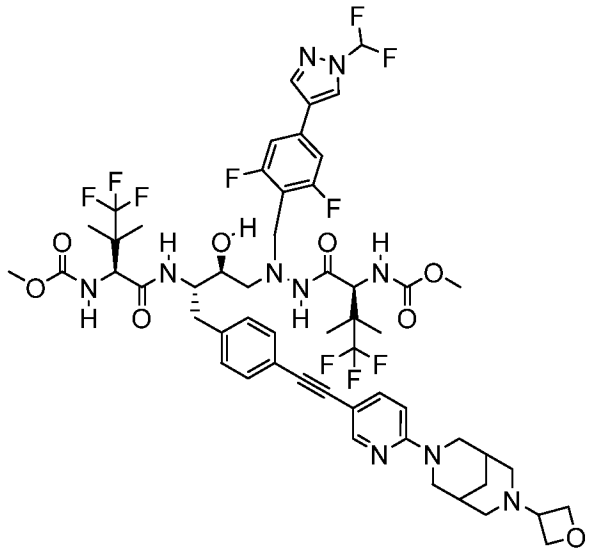
ПРИМЕР 63

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (63). Промежуточные соединения: **I2**, **P9** и **S3.** **МС** (ИЭР) m/z 1119,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 59,9 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,81 (dd, J = 8,3, 5,1 Гц, 2H), 4,45 - 4,31 (m, 3H), 4,25 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,98 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,37 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 2,95 - 2,67 (m, 4H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,07 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,85 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,41 , -77,66 , -77,73 , -96,57 (d, J = 59,9 Гц).



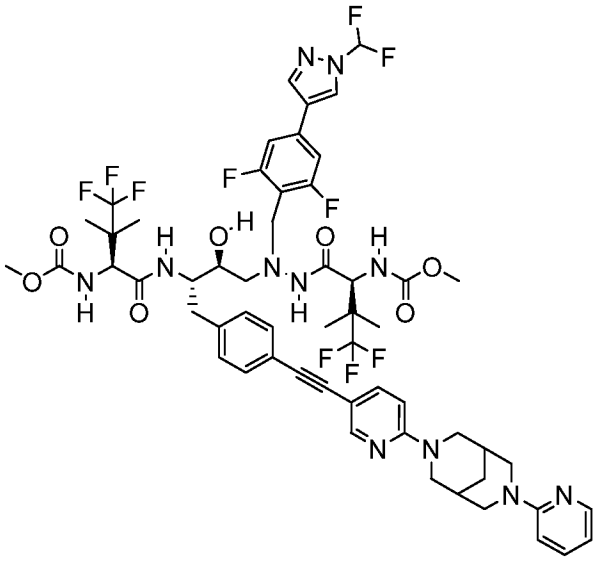
ПРИМЕР 64

Метил-((5S,8S,9S,14S)-5-(*трет*-бутил)-11-(4-(5,6-дифторпиридин-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(8-((S)-тетрагидрофуран-2-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (64). Промежуточные соединения: **I8** и **3-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин. МС** (ИЭР) m/z 1086,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,28 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 8,24 – 8,06 (m, 2H), 7,79 (q, J = 8,3 Гц, 2H), 7,42 – 7,14 (m, 7H), 6,99 (t, J = 10,5 Гц, 1H), 4,80 – 4,65 (m, 3H), 4,25 – 3,84 (m, 10H), 3,77 – 3,58 (m, 9H), 3,19 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 3,02 – 2,75 (m, 6H), 2,31 – 1,76 (m, 4H), 0,87 (d, J = 27,6 Гц, 20H).



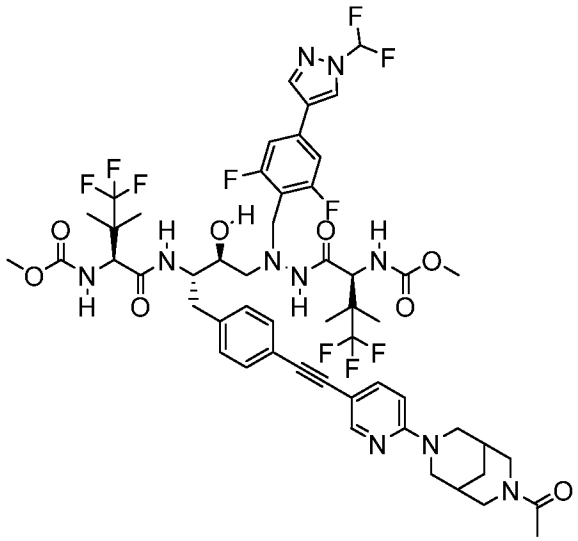
ПРИМЕР 65

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(7-(оксетан-3-ил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (65). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S41. MC** (ИЭР) m/z 1169,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,24 (t, J = 7,8 Гц, 4H), 7,14 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,79 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 4,50 - 4,24 (m, 5H), 4,19 - 4,05 (m, 2H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,79 - 3,63 (m, 9H), 3,14 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 3,00 - 2,72 (m, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,13 - 1,92 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,36 , -77,70 , -77,78 , -96,88 (d, J = 59,8 Гц), -115,01.



ПРИМЕР 66

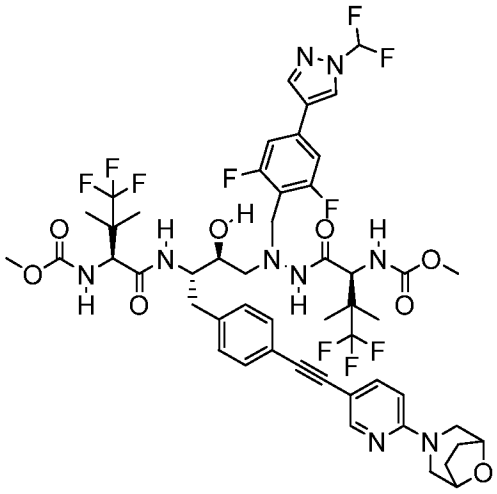
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(7-(пиридин-2-ил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (66). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S40. МС** (ИЭР) m/z 1190,7 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,17 - 8,09 (m, 2H), 7,98 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,81 (ddd, J = 9,1, 7,0, 1,8 Гц, 1H), 7,76 (ddd, J = 6,4, 1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 5H), 7,13 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,79 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 4,50 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,24 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,93 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 5H), 3,66 (s, 3H), 3,58 - 3,46 (m, 2H), 3,38 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 2,96 - 2,71 (m, 4H), 2,35 (s, 2H), 2,14 (t, J = 3,2 Гц, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,34 , -77,66 , -77,97 , -96,87 (d, J = 59,6 Гц), -115,00 (d, J = 8,7 Гц).



ПРИМЕР 67

Метил-((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(7-ацетил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (67).

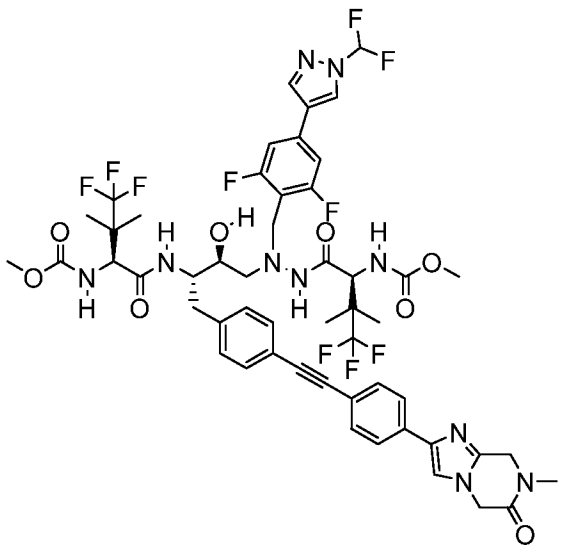
Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S39. МС** (ИЭР) m/z 1155,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,20 - 7,03 (m, 5H), 6,72 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 3H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 4,04 (dt, J = 29,4, 13,9 Гц, 5H), 3,83 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,66 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,44 - 3,26 (m, 4H), 2,87 - 2,62 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,38 , -77,70 , -77,88 (пик ТФУ), -96,88 (d, J = 59,8 Гц), -115,02 .



ПРИМЕР 68

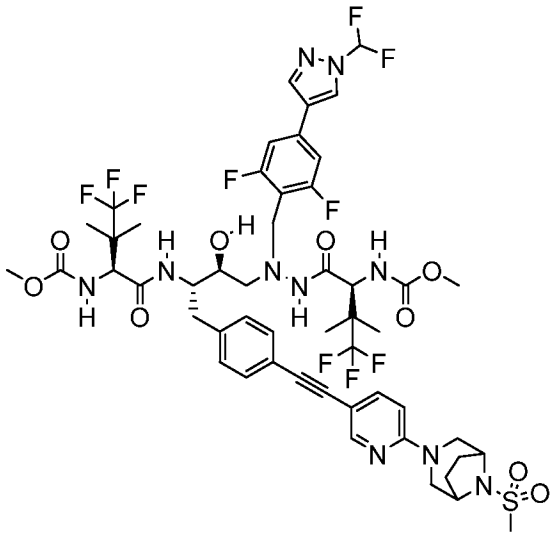
Метил-((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (68).

Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S43. MC** (ИЭР) m/z 1100,8[M+H] $^+$,1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 (s, 1H), 8,11 – 8,04 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 59,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 7,15 (t, J = 7,6 Гц, 5H), 6,94 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,47 – 4,38 (m, 2H), 4,37 – 4,30 (m, 1H), 4,24 – 4,18 (m, 1H), 4,12 – 3,96 (m, 2H), 3,84 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 3,66 – 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,18 – 3,12 (m, 2H), 2,86 – 2,63 (m, 5H), 1,97 – 1,85 (m, 2H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,38 , -77,70 , -77,94 , -96,88 (d, J = 59,7 Гц), -115,02 .



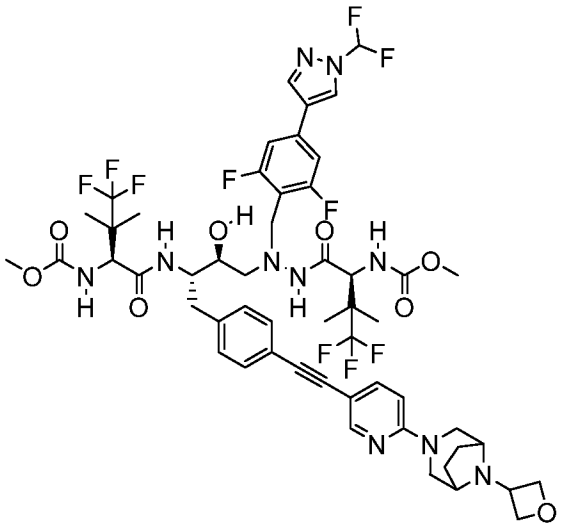
ПРИМЕР 69

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((4-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-2-ил)фенил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (69). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S5.** **МС** (ИЭР) m/z 1137,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,41 (d, J = 59,7 Гц, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,3, 3,3 Гц, 4H), 7,09 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 2H), 3,84 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,82 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 2,78 - 2,61 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,39 , -77,70 , -77,82 , -96,87 (d, J = 59,7 Гц), -115,00 .



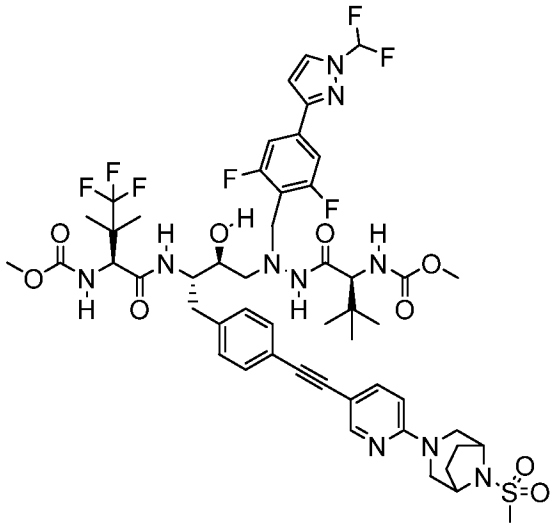
ПРИМЕР 70

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(метилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (70). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S38. MC** (ИЭР) m/z 1177,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (s, 1H), 8,20 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 59,7 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,25 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,18 - 4,01 (m, 4H), 3,93 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,21 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,95 - 2,70 (m, 4H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,86 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 1,17 (s, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,40 (d, J = 5,6 Гц), -77,71 , -77,90 , -96,88 (d, J = 59,7 Гц), -115,01 .



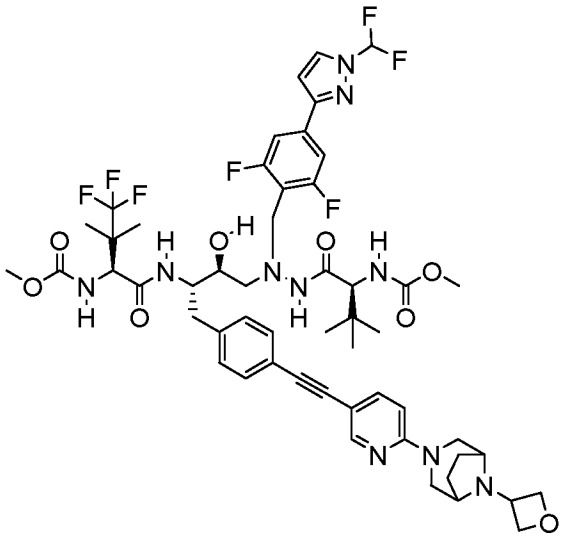
ПРИМЕР 71

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (71). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S3.** **МС** (ИЭР) m/z 1155,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,45 (s, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 1H), 8,08 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 3H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,41 (d, J = 59,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,71 (dd, J = 8,2, 5,0 Гц, 2H), 4,34 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 4,21 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 5H), 3,83 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,66 - 3,61 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,28 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 2,85 - 2,63 (m, 4H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,40 , -77,72 , -96,87 (d, J = 59,7 Гц), -115,02.



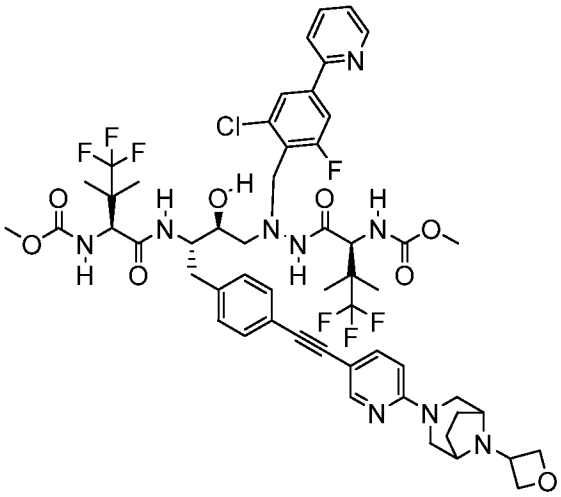
ПРИМЕР 72

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(метилсульфонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (72). Промежуточные соединения: **I3**, **P4** и **S38. MC** (ИЭР) m/z 1123,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,24 - 8,14 (m, 2H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 59,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,01 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 3H), 4,17 - 4,07 (m, 2H), 4,04 (dd, J = 12,3, 2,4 Гц, 2H), 3,96 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,27 (dd, J = 12,1, 2,5 Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,97 - 2,71 (m, 4H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,86 (s, 9H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,32 , -77,93 , -96,91 (dd, J = 59,9, 15,2 Гц), -114,77.



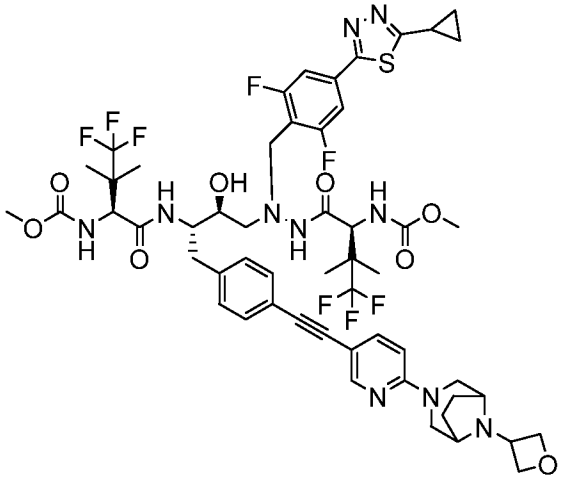
ПРИМЕР 73

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (73). Промежуточные соединения: **I3**, **P4** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1102,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 59,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 4,96 (dd, J = 8,2, 7,0 Гц, 2H), 4,83 (dd, J = 8,2, 5,1 Гц, 2H), 4,61 - 4,49 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 2H), 4,19 - 4,04 (m, 4H), 3,97 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,41 (dd, J = 14,2, 1,7 Гц, 2H), 2,99 - 2,70 (m, 4H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,86 (s, 9H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,35 , -78,05 (пик ТФУ), -96,93 (dd, J = 59,7, 14,5 Гц), -114,79 .



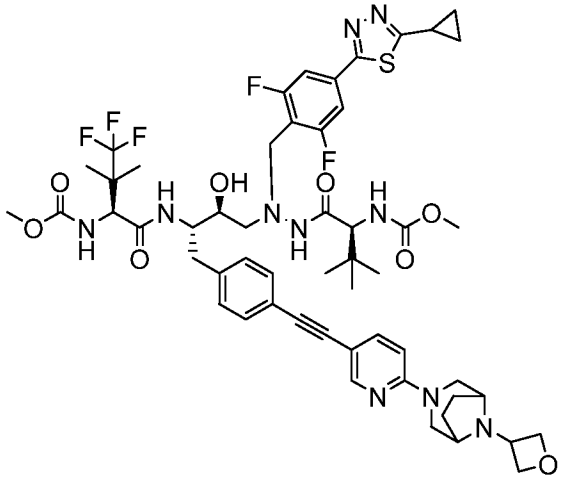
ПРИМЕР 74

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2-хлор-6-фтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (74). Промежуточные соединения: **I2**, **P26** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1133,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,71 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 1H), 8,19 - 8,11 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,87 (dd, J = 9,0, 0,8 Гц, 1H), 4,96 (dd, J = 8,2, 7,1 Гц, 2H), 4,82 (dd, J = 8,2, 5,1 Гц, 2H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,45 - 4,41 (m, 1H), 4,39 - 4,24 (m, 5H), 4,20 - 4,11 (m, 4H), 4,05 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,92 (t, J = 9,0 Гц, 3H), 2,81 (dd, J = 12,6, 9,5 Гц, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 1,14 (s, 6H), 1,12 (s, 3H), 1,00 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,30 , -77,68 , -78,09 (пик ТФУ), -112,80 .



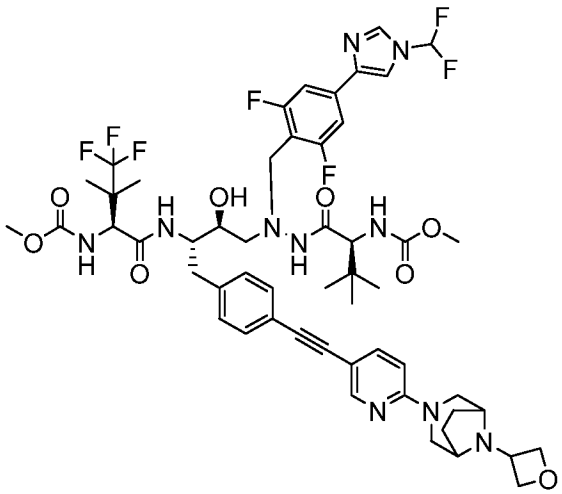
ПРИМЕР 75

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (75). Промежуточные соединения: **I2**, **P3** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1163,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,32 - 8,26 (m, 1H), 8,12 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,43 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 4,28 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,17 (s, 5H), 3,97 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,53 (td, J = 8,6, 4,3 Гц, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 2H), 2,08 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,35 - 1,30 (m, 2H), 1,27 (d, J = 16,2 Гц, 0H), 1,20 - 1,13 (m, 9H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,31 , -77,67 , -77,82 , -113,25 .



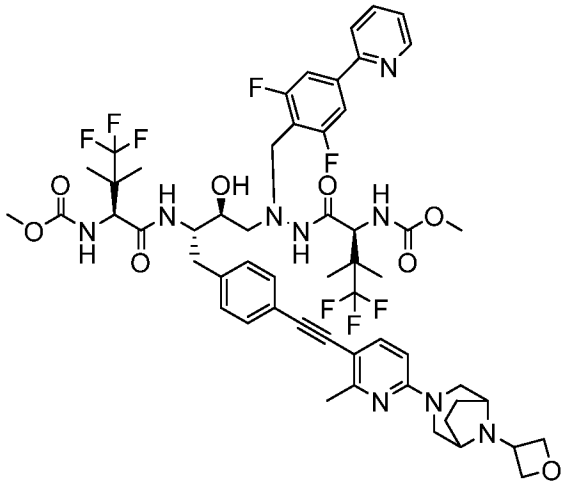
ПРИМЕР 76

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-циклопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (76). Промежуточные соединения: **I3**, **P3** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1110,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,32 - 8,27 (m, 1H), 8,13 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,78 (s, 0H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,43 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 4,15 (s, 5H), 3,99 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,00 - 2,75 (m, 2H), 2,51 (dq, J = 8,5, 4,9, 4,3 Гц, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 2H), 2,08 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,36 - 1,30 (m, 2H), 1,19 - 1,13 (m, 6H), 1,12 (s, 3H), 0,85 (s, 10H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,28 , -77,92 , -113,11 .



ПРИМЕР 77

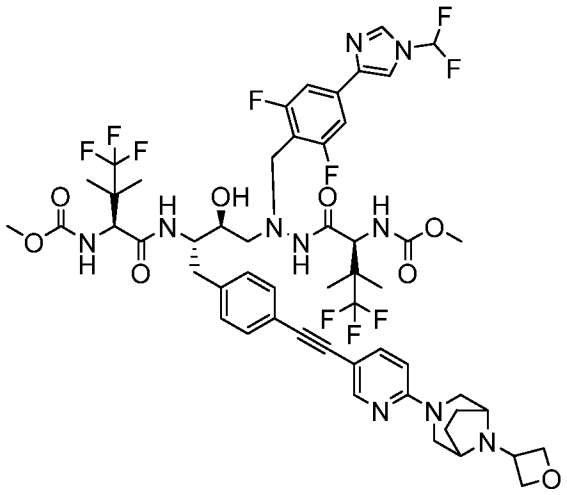
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (77). Промежуточные соединения: **I3**, **P1** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1102,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,30 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (s, 0H), 7,39 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,97 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 4,80 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 4,19 - 4,08 (m, 5H), 3,96 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,9 Гц, 3H), 2,90 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,08 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 1,13 (d, J = 14,1 Гц, 8H), 0,86 (s, 12H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,36 , -77,93 , -94,99 (d, J = 60,0 Гц), -115,00



ПРИМЕР 78

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-метил-6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат

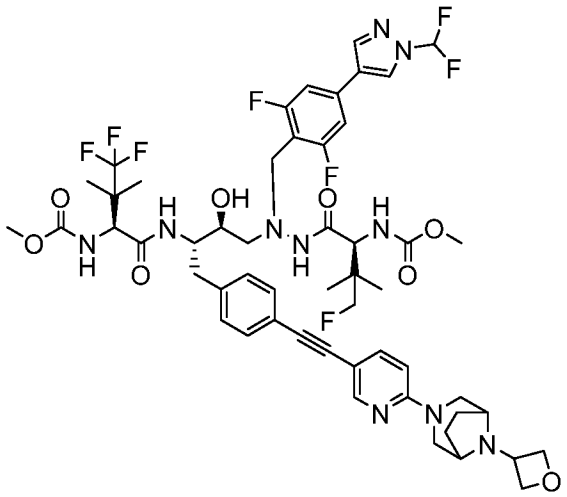
(78). Промежуточные соединения: **I2**, **P28** и **S45. MC** (ИЭР) m/z 1131,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,98 - 7,85 (m, 2H), 7,61 (t, J = 8,1 Гц, 3H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 3H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,42 (dd, J = 25,4, 11,7 Гц, 2H), 4,33 - 4,27 (m, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 4H), 3,98 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,35 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,56 (s, 4H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,28 (d, J = 8,8 Гц, 0H), 1,16 (d, J = 2,7 Гц, 7H), 1,13 (s, 4H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,35 , -77,68 , -114,72 .



ПРИМЕР 79

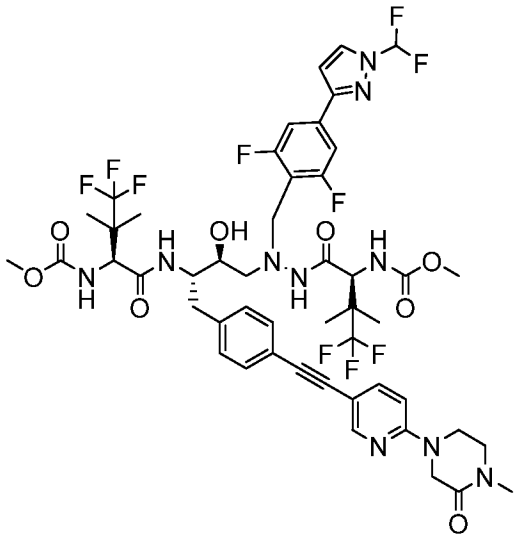
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (79). Промежуточные соединения: **I2**, **P1** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1156,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,32 - 8,28 (m, 1H), 8,15 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 0H), 8,00 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,73 (s, 0H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43 (s, 0H), 7,39 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 10,0 Гц, 0H), 4,97 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,82 - 4,78 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,44 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 3H), 4,13 (d, J = 15,7 Гц, 4H), 3,94 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 2,97 - 2,72 (m, 6H), 2,27 - 2,19 (m, 2H), 2,08 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,21 (t, J = 7,3 Гц, 4H), 1,16 (d, J = 8,4 Гц, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -74,51 , -76,39 , -77,39 , -77,71 , -77,89 , -

94,98 (d, J = 60,0 Гц), -97,37 (d, J = 59,1 Гц), -115,13



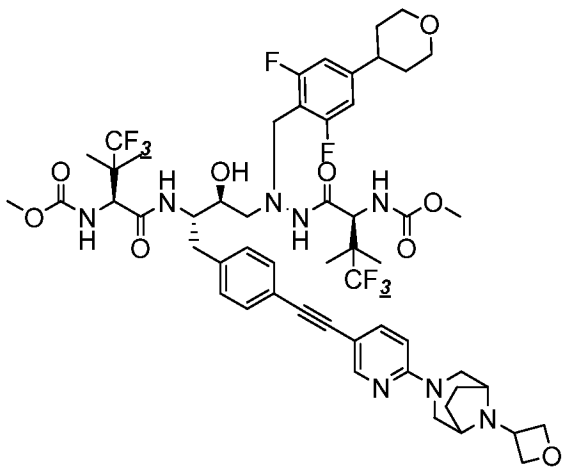
ПРИМЕР 80

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16-фтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (80). Промежуточные соединения: **I6**, **P7** и **S3.** **МС** (ИЭР) m/z 1119,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 - 7,73 (m, 0H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,65 (s, 0H), 7,51 (s, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 16,7, 8,2 Гц, 4H), 6,86 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,96 (dd, J = 8,1, 7,0 Гц, 2H), 4,84 - 4,77 (m, 2H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,36 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 4,22 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,18 - 4,03 (m, 5H), 4,00 (s, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 2H), 3,71 (s, 0H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,37 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 3,04 (q, J = 7,4 Гц, 1H), 2,99 (d, J = 0,5 Гц, 0H), 2,90 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 2,86 (d, J = 0,7 Гц, 0H), 2,79 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 2,28 - 2,19 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 1,13 (d, J = 10,8 Гц, 6H), 1,02 (t, J = 7,4 Гц, 0H), 0,93 - 0,84 (m, 6H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,38 , -77,88 , -96,88 (d, J = 59,7 Гц), -114,92



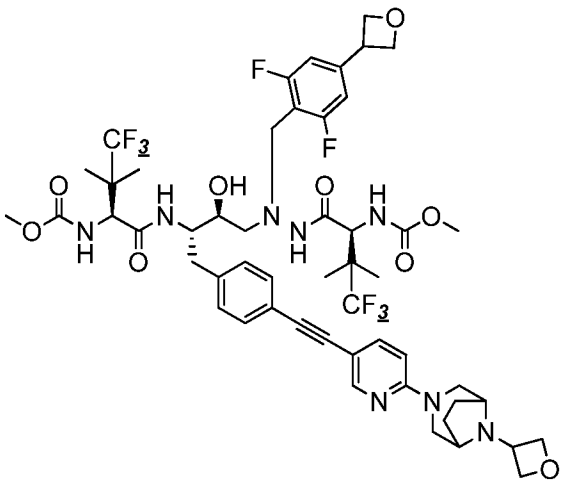
ПРИМЕР 81

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (81). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S47. МС** (ИЭР) m/z 1102,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,25 - 8,21 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 2H), 6,80 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,14 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,68 (d, J = 11,7 Гц, 6H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,94 - 2,84 (m, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 1,20 - 1,08 (m, 9H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,38 , -77,71 , -96,96 (dd, J = 59,8, 19,5 Гц), -114,92 .



ПРИМЕР 82

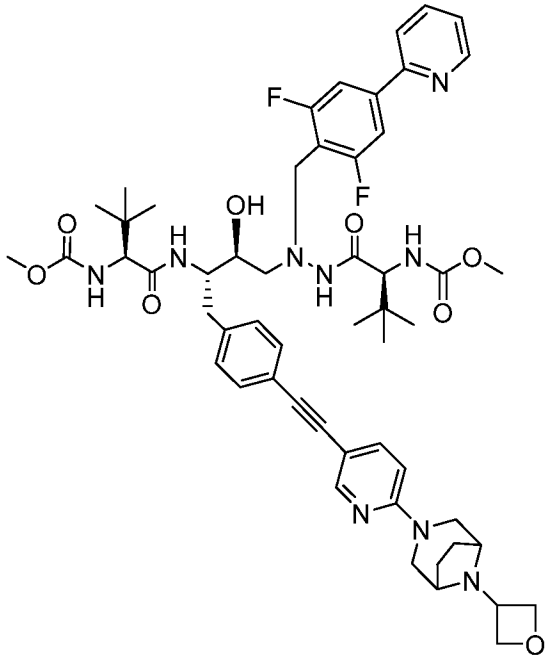
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (82). Промежуточные соединения: **I2**, **P33** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1123,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,30 (dd, J = 2,4, 0,7 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,92 - 6,71 (m, 3H), 4,97 (dd, J = 8,1, 7,2 Гц, 2H), 4,83 - 4,74 (m, 2H), 4,58 - 4,23 (m, 4H), 4,17 - 3,96 (m, 8H), 3,90 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 8H), 3,54 (td, J = 11,2, 3,9 Гц, 2H), 3,39 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 3,03 - 2,60 (m, 5H), 2,36 - 2,17 (m, 2H), 2,20 - 2,03 (m, 4H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,80 - 1,48 (m, 5H), 1,29 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 1,20 - 1,05 (m, 11H), 0,95 (d, J = 41,7 Гц, 4H).



ПРИМЕР 83

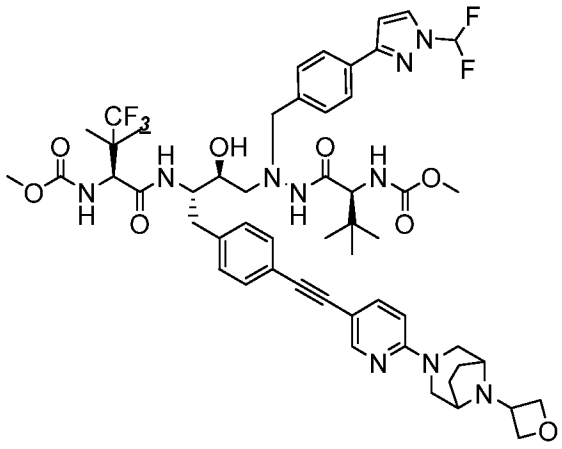
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(оксетан-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (83). Промежуточные соединения: **I2**, **P32** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1095,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,28 (dd, J = 2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,99 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,92 - 6,70 (m, 2H), 5,05 (dd, J = 8,3, 6,1 Гц, 3H), 4,95 (dd, J = 8,2, 7,0 Гц, 3H), 4,80 (dd, J = 8,0, 4,8 Гц, 3H), 4,67 (t, J = 6,3

Гц, 2H), 4,50 - 4,17 (m, 4H), 4,14 (d, J = 4,3 Гц, 3H), 3,68 (d, J = 1,5 Гц, 7H), 3,38 (dd, J = 14,2, 1,7 Гц, 3H), 3,00 - 2,68 (m, 2H), 2,06 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 1,73 (d, J = 7,2 Гц, 0H), 1,64 - 1,49 (m, 1H), 1,42 - 1,25 (m, 25H), 1,17 - 1,05 (m, 11H), 1,01 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 0,92 - 0,80 (m, 24H).



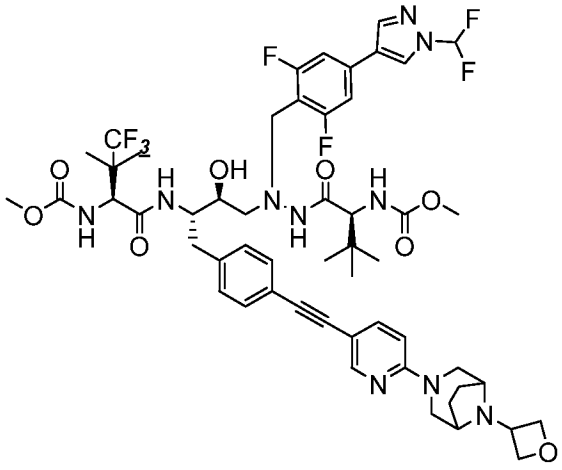
ПРИМЕР 84

Метил-((5S,8S,9S,14S)-5-(*трет*-бутил)-11-(2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (84). Промежуточные соединения:**11**, **P28** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1009,35 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,65 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,34 – 8,25 (m, 1H), 8,01 – 7,87 (m, 2H), 7,83 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,44 (dd, J = 7,0, 5,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,35 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 4,15 (s, 6H), 4,00 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,80 – 3,58 (m, 9H), 3,40 (s, 1H), 3,03 – 2,80 (m, 5H), 2,34 – 2,20 (m, 3H), 2,07 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 0,87 (d, J = 24,4 Гц, 19H).



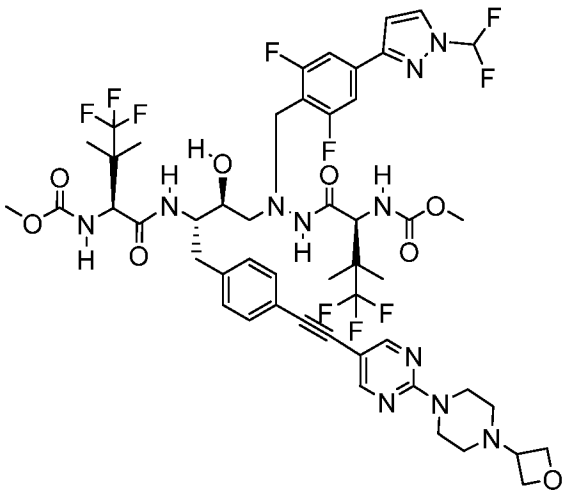
ПРИМЕР 85

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (85). Промежуточные соединения: **I3**, **P6** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1066,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,25 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,13 – 8,04 (m, 2H), 7,83 – 7,74 (m, 4H), 7,47 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 7,35 – 7,30 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 6,99 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,58 – 4,49 (m, 2H), 4,35 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 4,31 – 4,23 (m, 3H), 4,17 (d, J = 3,8 Гц, 3H), 4,03 – 3,89 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,67 (s, 5H), 3,62 – 3,49 (m, 6H), 2,95 – 2,74 (m, 3H), 2,30 – 2,23 (m, 2H), 2,07 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 1,02 (d, J = 34,0 Гц, 6H), 0,74 (s, 10H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d_4) δ -77,58 , -96,21 (d, J = 59,7 Гц).



ПРИМЕР 86

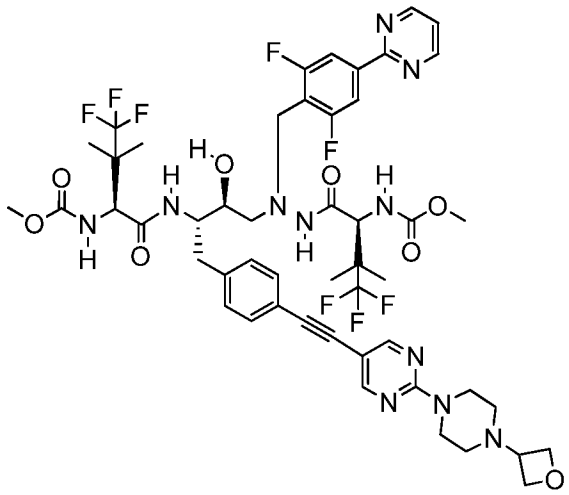
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (86) Промежуточные соединения: **I3**, **P7** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1066,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,53 (d, *J* = 0,7 Гц, 1H), 8,16 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 8,11 (d, *J* = 0,6 Гц, 1H), 7,72 – 7,69 (m, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 3H), 7,27 – 7,19 (m, 5H), 6,87 (dd, *J* = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 4,98 – 4,94 (m, 2H), 4,84 – 4,81 (m, 2H), 4,46 – 4,41 (m, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 2H), 4,18 – 4,07 (m, 5H), 3,95 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,67 (d, *J* = 15,6 Гц, 7H), 3,40 (dd, *J* = 14,2, 1,8 Гц, 2H), 2,93 – 2,87 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,26 – 2,20 (m, 2H), 2,10 – 2,04 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 11,9 Гц, 7H), 0,86 (s, 11H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d_4) δ -78,10 , -96,87 (d, *J* = 59,7 Гц), -114,89 .



ПРИМЕР 87

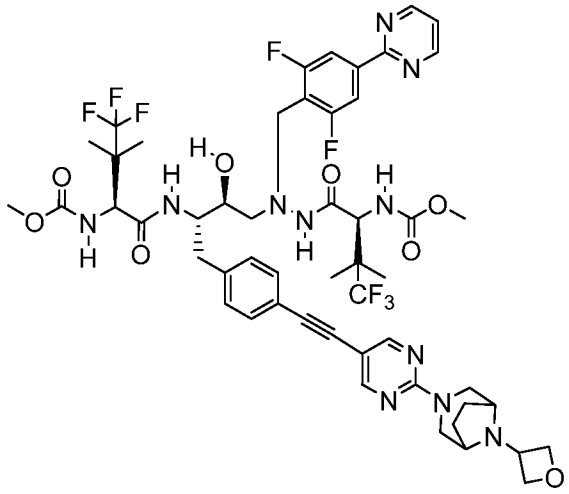
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (87). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S49. MC** (ИЭР) m/z 1130,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 1H), 8,20 - 8,01 (m, 1H), 7,67 (s, 0H), 7,52 (s, 0H), 7,44 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 9,9 Гц, 0H), 6,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Гц, 0H), 4,90 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 4,52 - 4,27 (m, 2H), 4,14 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 3,94 (d, J =

13,1 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 10,3 Гц, 4H), 2,98 - 2,72 (m, 2H), 1,28 - 1,06 (m, 5H), 1,02 (s, 1H).



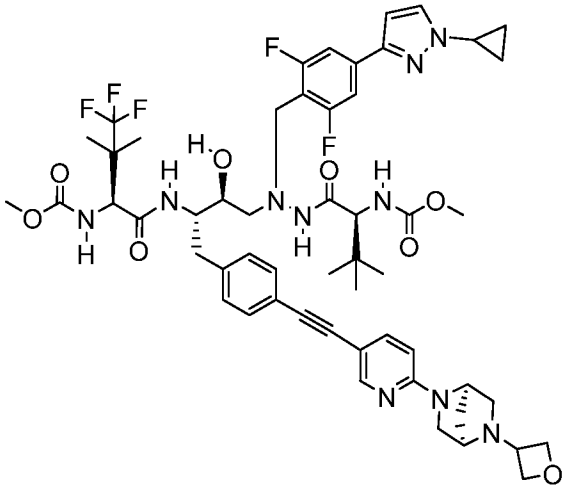
ПРИМЕР 88

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиримидин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (88). Промежуточные соединения: **I2**, **P16** и **S49. МС** (ИЭР) m/z 1092,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,86 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,3 Гц, 0H), 7,97 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,40 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 10,0 Гц, 0H), 6,78 (d, J = 9,9 Гц, 0H), 4,90 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 4,51 - 4,26 (m, 2H), 4,25 - 4,09 (m, 2H), 3,98 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 8,1 Гц, 3H), 3,26 (s, 2H), 2,99 - 2,75 (m, 2H), 2,02 (s, 0H), 1,24 - 1,07 (m, 5H), 1,02 (s, 1H).



ПРИМЕР 89

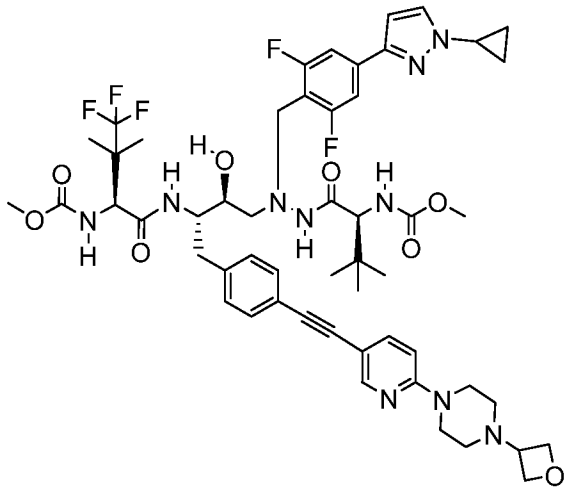
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиримидин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (89). Промежуточные соединения: **I2**, **P16** и **S7. MC** (ИЭР) m/z 1119,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,86 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,40 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 9,9 Гц, 0H), 6,78 (d, J = 9,9 Гц, 0H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,82 - 4,70 (m, 2H), 4,43 (d, J = 9,9 Гц, 0H), 4,30 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 2H), 3,98 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 8,7 Гц, 4H), 3,46 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 2,99 - 2,70 (m, 2H), 2,27 - 2,10 (m, 1H), 1,99 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 1,19 - 1,05 (m, 5H), 1,02 (s, 2H).



ПРИМЕР 90

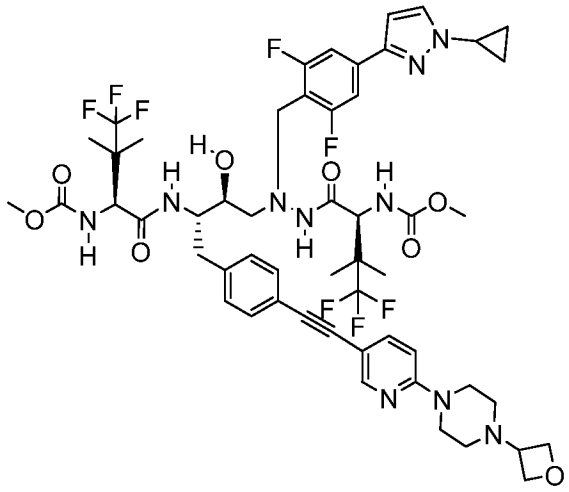
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (90). Промежуточные соединения: **I3**, **P13** и **S6. MC** (ИЭР) m/z 1078,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,25 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 11,1, 2,3 Гц, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 4H), 7,21 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 9,9 Гц, 0H), 6,73 - 6,58 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 5,00 - 4,88 (m, 2H), 4,71 (dd, J = 8,4, 4,6 Гц, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 4,47 (d, J = 31,7 Гц, 2H), 4,10 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,95 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,82

- 3,56 (m, 13H), 3,33 (s, 1H), 2,89 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,21 - 0,99 (m, 11H), 0,86 (s, 10H).



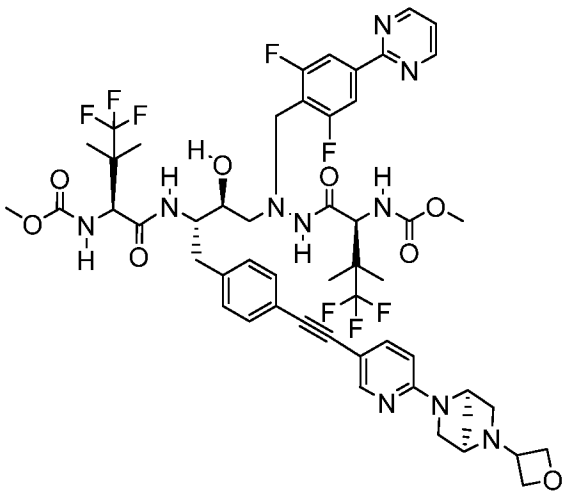
ПРИМЕР 91

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (91). Промежуточные соединения: **I3**, **P13** и **S48. МС** (ИЭР) m/z 1066,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,30 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,2, 5,2 Гц, 4H), 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,91 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 4,54 - 4,33 (m, 2H), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 4,03 - 3,85 (m, 5H), 3,83 - 3,58 (m, 10H), 2,89 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 1,27 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 1,21 - 1,00 (m, 12H), 0,86 (s, 10H).



ПРИМЕР 92

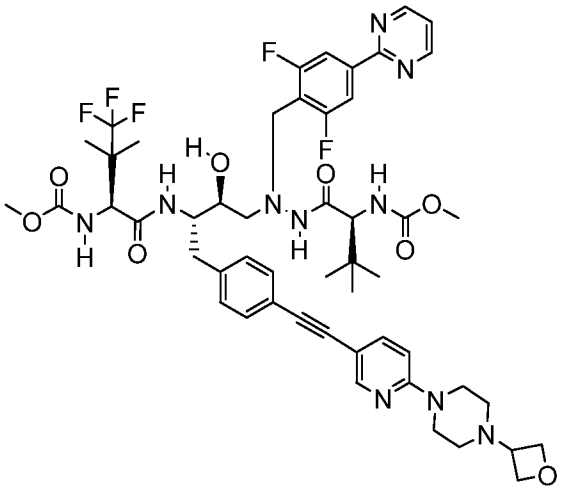
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (92). Промежуточные соединения: **I2**, **P13** и **S48. MC** (ИЭР) m/z 1119,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 9,2, 2,3 Гц, 2H), 7,64 - 7,51 (m, 0H), 7,33 (dd, J = 8,4, 4,0 Гц, 5H), 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 8,3, 7,0 Гц, 3H), 4,51 - 4,38 (m, 2H), 4,31 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,13 (dd, J = 15,3, 11,1 Гц, 3H), 3,93 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,79 - 3,62 (m, 10H), 3,58 - 3,43 (m, 0H), 2,99 - 2,66 (m, 5H), 1,27 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 1,21 - 0,97 (m, 19H).



ПРИМЕР 93

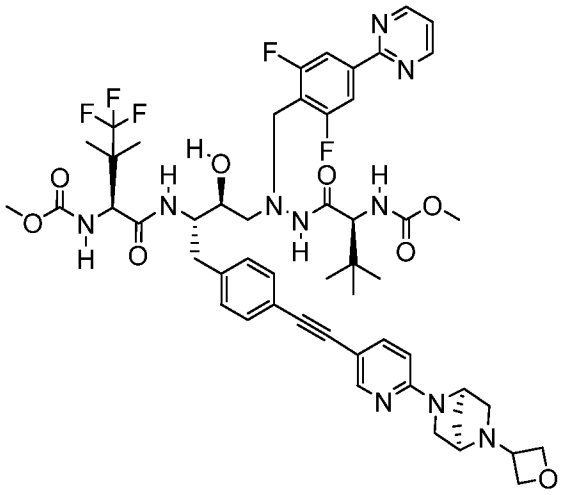
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиримидин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (93). Промежуточные соединения: **I2**, **P16** и **S6. MC** (ИЭР) m/z 1103,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,86 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 0H), 8,14 (d, J = 9,4 Гц, 0H), 7,96 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,40 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,74 - 6,65 (m, 1H), 5,05 (d, J = 2,0 Гц,

1H), 5,01 - 4,90 (m, 1H), 4,72 (dd, J = 8,4, 4,8 Гц, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 4,43 (t, J = 5,0 Гц, 0H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 4,18 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,87 - 3,63 (m, 5H), 3,34 (s, 0H), 3,03 - 2,75 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,13 (d, J = 14,3 Гц, 5H), 1,02 (s, 2H).



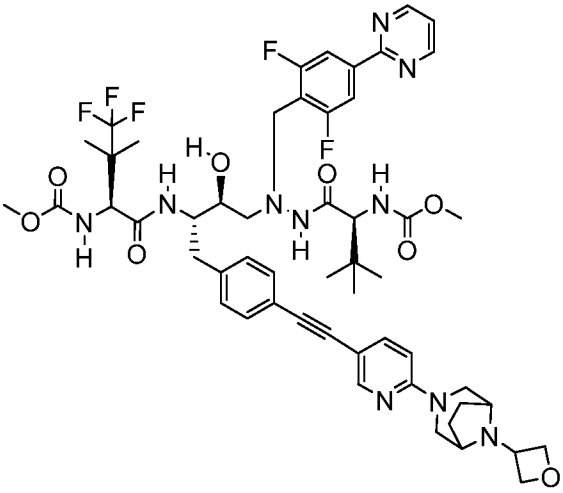
ПРИМЕР 94

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиримидин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (94). Промежуточные соединения: **I3**, **P16** и **S48.** **МС** (ИЭР) m/z 1037,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,86 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 2,2 Гц, 0H), 7,97 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Гц, 0H), 4,84 (s, 15H), 4,57 - 4,31 (m, 1H), 4,16 (d, J = 14,1 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 35,4 Гц, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,67 (d, J = 14,2 Гц, 4H), 3,04 - 2,69 (m, 2H), 2,02 (s, 1H), 1,27 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 1,12 (d, J = 14,5 Гц, 3H), 0,85 (s, 5H).



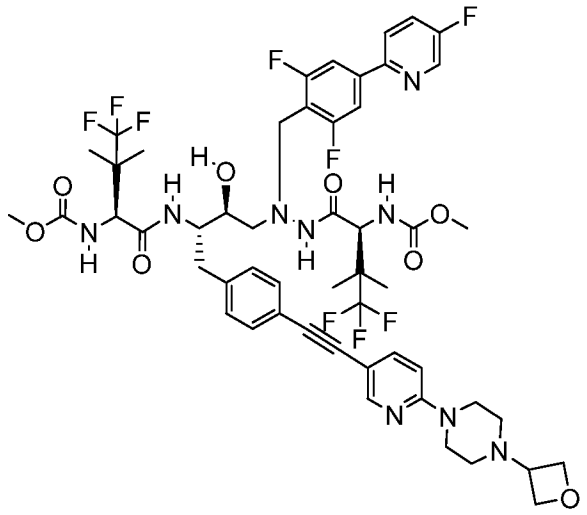
ПРИМЕР 95

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиримидин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (95). Промежуточные соединения: **I3**, **P16** и **S6. MC** (ИЭР) m/z 1050,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,86 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 2,1 Гц, 0H), 8,15 (d, J = 9,3 Гц, 0H), 7,97 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,8 Гц, 0H), 6,67 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,05 (s, 0H), 4,98 - 4,85 (m, 1H), 4,71 (dd, J = 8,4, 4,7 Гц, 1H), 4,66 - 4,55 (m, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 4,16 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,87 - 3,61 (m, 6H), 3,30 (p, J = 1,6 Гц, 4H), 3,00 - 2,74 (m, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,12 (d, J = 14,5 Гц, 3H), 0,85 (s, 5H).



ПРИМЕР 96

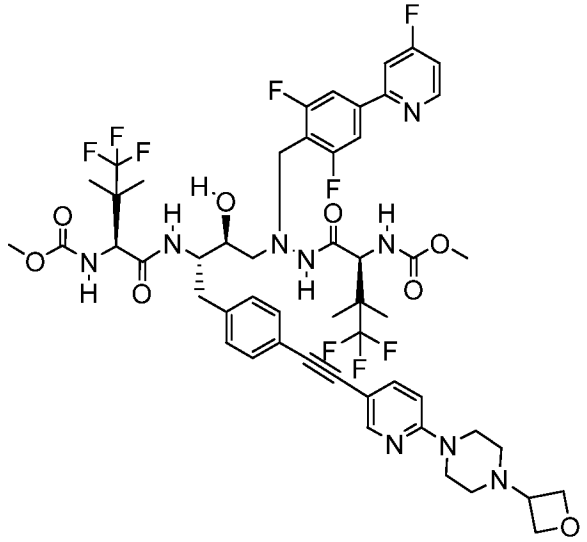
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиримидин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (96). Промежуточные соединения: **I3**, **P16** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1063,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,86 (dd, J = 4,9, 0,8 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 2,2 Гц, 0H), 8,15 (d, J = 9,4 Гц, 0H), 7,97 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,40 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 10,0 Гц, 0H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,83 (s, 20H), 4,39 (dd, J = 34,8, 11,8 Гц, 2H), 4,16 (d, J = 14,7 Гц, 2H), 4,01 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,84 - 3,60 (m, 4H), 3,37 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 3,01 - 2,73 (m, 2H), 2,33 - 2,17 (m, 1H), 2,07 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 1,12 (d, J = 14,3 Гц, 3H), 0,85 (s, 5H).



ПРИМЕР 97

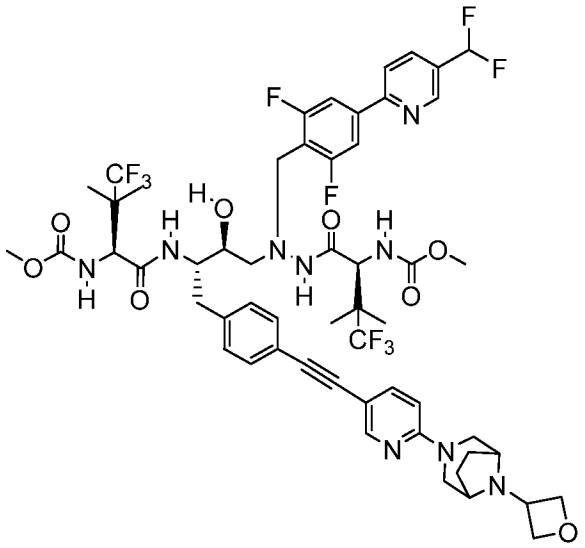
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(5-фторпиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (97). Промежуточные соединения: **I2**, **P14** и **S48. МС** (ИЭР) m/z 1108,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,95 (dd, J = 8,9, 4,2 Гц, 1H), 7,78 - 7,51 (m, 4H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,83 (s, 46H), 4,52 - 4,25 (m, 3H), 4,16 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 3,96 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 15,7 Гц, 7H), 3,26 (s, 5H),

2,97 - 2,72 (m, 4H), 2,02 (s, 2H), 1,28 - 1,08 (m, 10H), 1,02 (s, 3H).



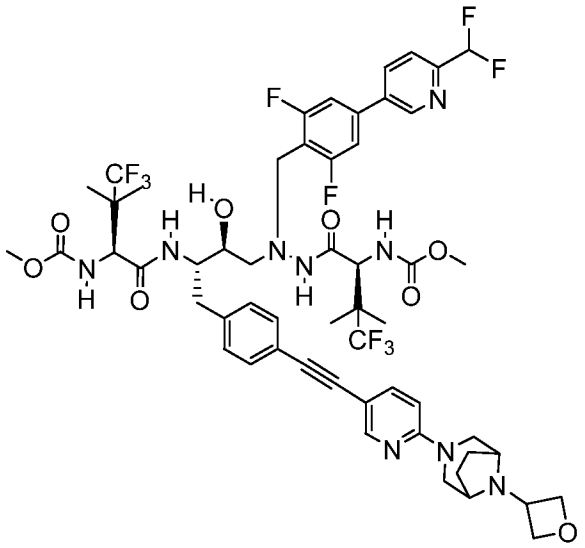
ПРИМЕР 98

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(4-фторпиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (98). Промежуточные соединения: **I2**, **P15** и **S48. МС** (ИЭР) m/z 1109,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,66 (dd, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,86 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80 - 7,61 (m, 4H), 7,61 - 7,48 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,28 - 7,17 (m, 3H), 7,14 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,79 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,86 (s, 32H), 4,54 - 4,39 (m, 2H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,17 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,95 (t, J = 17,4 Гц, 4H), 3,67 (d, J = 16,6 Гц, 7H), 2,98 - 2,73 (m, 4H), 1,28 (d, J = 13,9 Гц, 5H), 1,20 - 1,08 (m, 10H), 1,03 (s, 3H).



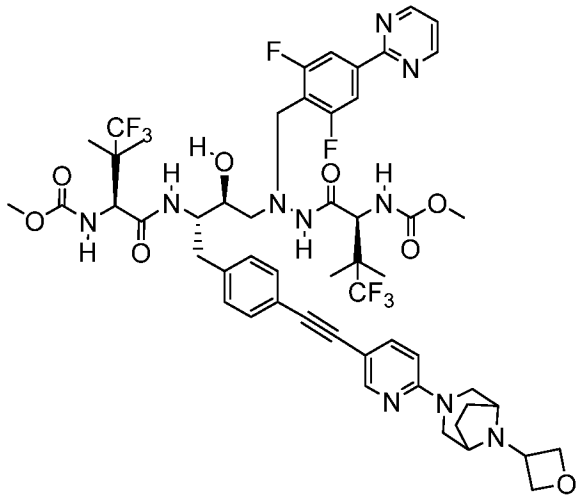
ПРИМЕР 99

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-(дифторметил)пиридин-2-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (99). Промежуточные соединения: **I2**, **P35** и **S3.** **МС** (ИЭР) m/z 1167,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,15 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,10 – 8,00 (m, 3H), 7,72 – 7,60 (m, 4H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 18,4 Гц, 1H), 6,88 – 6,75 (m, 3H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,80 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,47 – 4,42 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 16,8, 11,9 Гц, 4H), 4,20 – 4,12 (m, 4H), 3,98 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 17,6 Гц, 8H), 3,39 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 2,90 (dd, J = 10,5, 7,0 Гц, 3H), 2,84 – 2,77 (m, 1H), 2,27 – 2,19 (m, 2H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 1,18 – 1,11 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



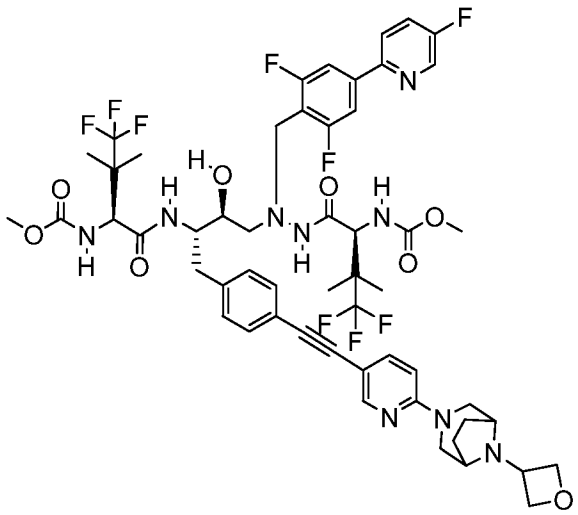
ПРИМЕР 100

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(6-(дифторметил)пиридин-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (100). Промежуточные соединения: **I2**, **P45** и **S3. MC** (ИЭР) m/z **1165,0** $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,91 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,31 – 8,22 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,2, 3,3 Гц, 4H), 7,25 – 7,15 (m, 3H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,82 – 4,79 (m, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,98 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 21,9 Гц, 7H), 3,39 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 2,96 – 2,76 (m, 5H), 2,28 – 2,20 (m, 2H), 2,12 – 2,04 (m, 2H), 1,23 – 1,12 (m, 9H), 1,04 (s, 3H).



ПРИМЕР 101

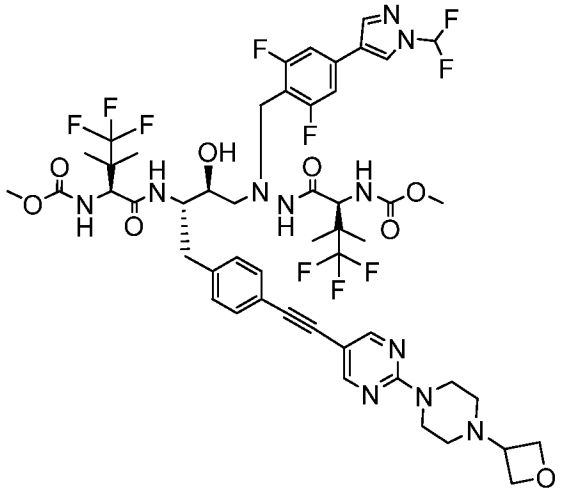
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиримидин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (101). Промежуточные соединения: **I2**, **P16** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1116,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,87 (dd, J = 4,9, 4,1 Гц, 2H), 8,32 – 8,27 (m, 1H), 8,15 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 4H), 7,24 (t, J = 9,4 Гц, 2H), 7,07 (t, J = 13,8 Гц, 1H), 6,81 (dd, J = 34,9, 9,4 Гц, 2H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,82 – 4,78 (m, 2H), 4,61 – 4,41 (m, 3H), 4,33 (dd, J = 18,6, 12,0 Гц, 4H), 4,16 (s, 4H), 3,99 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 8,8 Гц, 6H), 3,41 – 3,35 (m, 2H), 2,95 – 2,76 (m, 4H), 2,27 – 2,20 (m, 2H), 2,08 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 1,15 (dd, J = 14,6, 11,3 Гц, 9H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 102

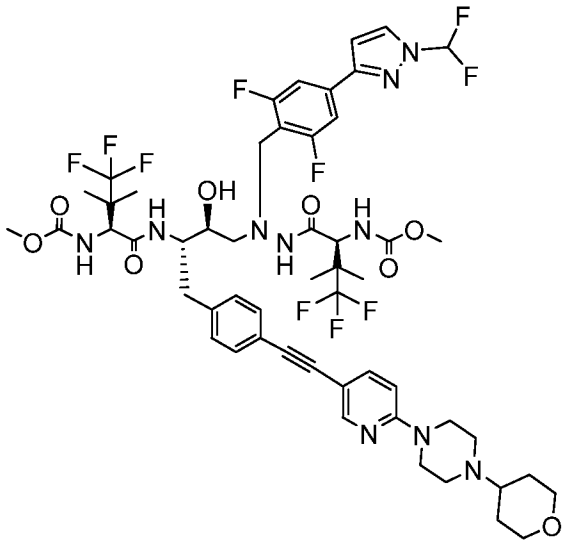
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(5-фторпиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (102). Промежуточные соединения: **I2**, **P14** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1135,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,54 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,97 – 7,94 (m, 1H), 7,70 – 7,53 (m, 12H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,84 – 4,81 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,44 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 3H), 4,15 (d, J =

5,9 Гц, 4H), 3,98 (s, 1H), 3,67 (d, *J* = 15,3 Гц, 8H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 2,92 – 2,74 (m, 4H), 2,23 (dd, *J* = 9,6, 4,5 Гц, 2H), 2,12 – 2,03 (m, 2H), 1,18 – 1,10 (m, 8H), 1,03 (s, 3H).



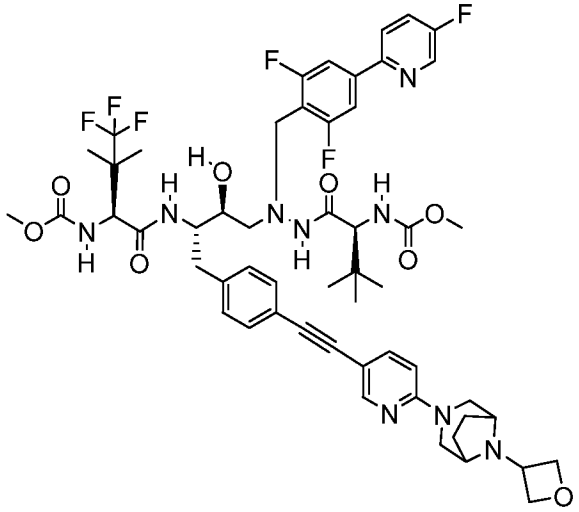
ПРИМЕР 103

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (103). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S49. MC** (ИЭР) m/z 1130,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,53 (d, *J* = 4,0 Гц, 3H), 8,19 – 8,11 (m, 3H), 7,38 – 7,32 (m, 3H), 7,24 (t, *J* = 8,0 Гц, 5H), 7,16 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 4,90 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H), 4,83 – 4,78 (m, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 3H), 4,31 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 4H), 3,93 (d, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,67 (d, *J* = 9,7 Гц, 9H), 2,93 – 2,72 (m, 6H), 1,19 – 1,09 (m, 11H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 104

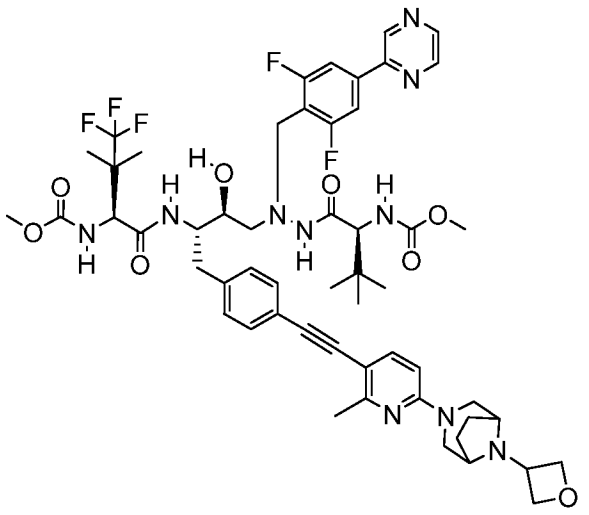
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (104). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S50. МС** (ИЭР) m/z 1158,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,31 – 8,29 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,3 Гц, 3H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 6,94 (dd, J = 5,7, 3,0 Гц, 2H), 4,30 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 5H), 3,95 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 11,0 Гц, 10H), 3,47 (ddd, J = 24,1, 12,1, 9,2 Гц, 5H), 2,93 – 2,74 (m, 5H), 2,11 (d, J = 10,4 Гц, 3H), 1,77 (qd, J = 12,1, 4,6 Гц, 3H), 1,18 – 1,10 (m, 10H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 105

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(5-фторпиридин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-

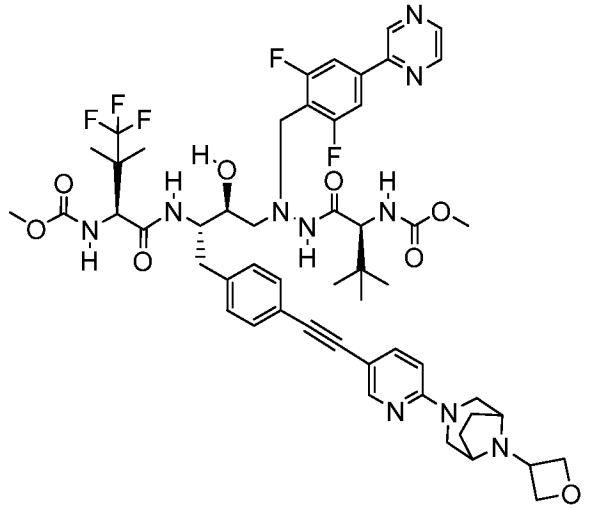
15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (105). Промежуточные соединения: **I3**, **P14** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1081,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,54 (d, J = 2,9 Гц, 1Н), 8,29 (d, J = 2,2 Гц, 1Н), 8,15 (d, J = 9,4 Гц, 1Н), 7,95 (dd, J = 8,9, 4,2 Гц, 1Н), 7,76 – 7,64 (m, 2Н), 7,60 (d, J = 8,7 Гц, 2Н), 7,32 (d, J = 7,9 Гц, 2Н), 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 2Н), 6,94 – 6,80 (m, 1Н), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2Н), 4,85 (s, 14Н), 4,54 (s, 1Н), 4,43 (s, 1Н), 4,39 – 4,28 (m, 2Н), 4,18 – 4,09 (m, 4Н), 3,99 (d, J = 13,0 Гц, 1Н), 3,82 – 3,58 (m, 8Н), 3,41 – 3,33 (m, 2Н), 3,00 – 2,71 (m, 4Н), 2,23 (dd, J = 9,8, 4,6 Гц, 2Н), 2,14 – 2,01 (m, 2Н), 1,13 (d, J = 12,5 Гц, 6Н), 0,86 (s, 9Н).



ПРИМЕР 106

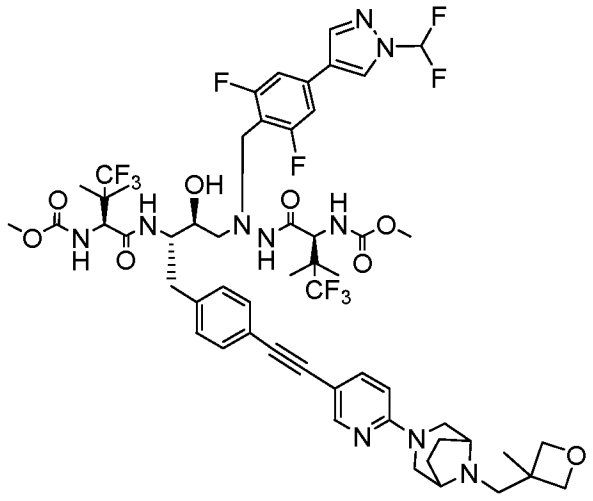
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(5-фторпиридин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (106). Промежуточные соединения: **I3**, **P36** и **S45. МС** (ИЭР) m/z 1078,8 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,71 (s, 1Н), 8,16 (d, J = 9,4 Гц, 1Н), 7,72 (d, J = 8,3 Гц, 2Н), 7,62 (d, J = 8,7 Гц, 1Н), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 2Н), 7,24 (s, 0Н), 6,81 (d, J = 9,9 Гц, 1Н), 6,67 (d, J = 8,7 Гц, 1Н), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2Н), 4,54 (s, 1Н), 4,50 – 4,30 (m, 3Н), 4,15 (t, J = 10,1 Гц, 4Н), 4,01 (d, J = 13,1 Гц, 1Н), 3,81 –

3,55 (m, 7H), 3,37 (d, *J* = 13,8 Гц, 2H), 3,00 – 2,74 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,22 (dd, *J* = 9,6, 4,4 Гц, 2H), 2,13 – 1,97 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 10,5 Гц, 6H), 0,85 (s, 9H).



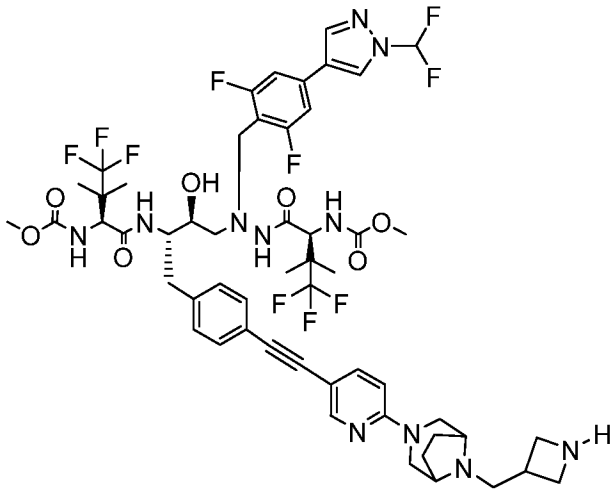
ПРИМЕР 107

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиразин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (107). Промежуточные соединения: **I3**, **P36** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1064,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,15 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,32 – 8,26 (m, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,89 – 6,84 (m, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,8 Гц, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H), 4,84 – 4,79 (m, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 2H), 4,16 (d, *J* = 4,9 Гц, 4H), 4,01 (d, *J* = 13,1 Гц, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 9H), 3,43 – 3,36 (m, 2H), 2,94 – 2,77 (m, 5H), 2,27 – 2,19 (m, 2H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 1,13 (d, *J* = 10,7 Гц, 6H), 0,86 (s, 9H).



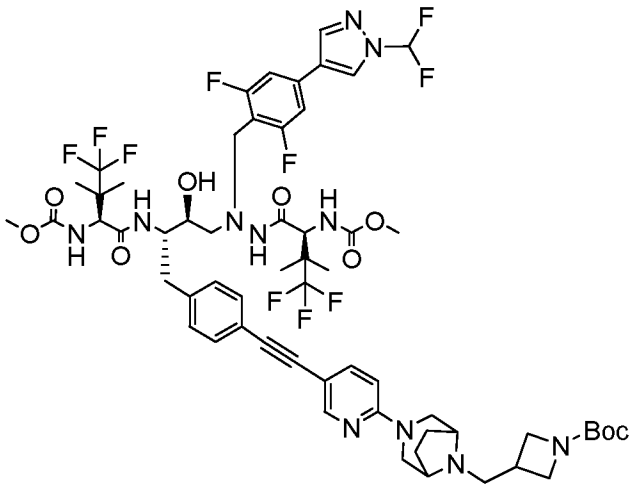
ПРИМЕР 108

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (108). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S56.** ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,52 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,75 – 7,61 (m, 2H), 7,57 – 7,46 (m, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 10,8, 8,2 Гц, 4H), 7,12 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,80 (dd, J = 31,1, 9,4 Гц, 2H), 4,61 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 4,50 – 4,36 (m, 3H), 4,30 – 4,23 (m, 3H), 4,12 (d, J = 12,2 Гц, 3H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,81 (d, J = 11,0 Гц, 0H), 3,68 (d, J = 10,0 Гц, 6H), 3,56 (s, 1H), 3,45 (d, J = 14,1 Гц, 1H), 2,98 – 2,64 (m, 4H), 2,38 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,22 – 1,08 (m, 9H), 1,00 (d, J = 26,6 Гц, 4H).



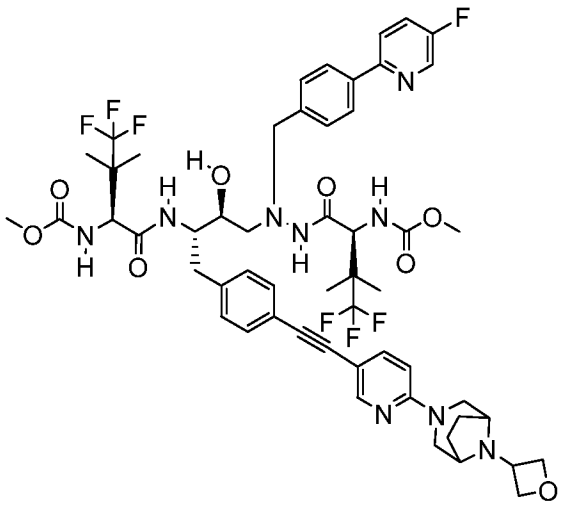
ПРИМЕР 109

Метил-((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(8-(азетидин-3-илметил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (109) Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S51** с последующей обработкой трифторуксусной кислотой для удаления Boc-группы. **МС** (ИЭР) m/z 1169,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,51 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 4H), 6,87 – 6,84 (m, 1H), 4,44 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 4,33 – 4,22 (m, 6H), 4,19 – 4,04 (m, 7H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 9,4 Гц, 9H), 3,54 (s, 3H), 3,43 (d, J = 13,7 Гц, 3H), 2,93 – 2,73 (m, 5H), 2,28 (dd, J = 8,6, 3,7 Гц, 2H), 2,13 – 2,05 (m, 2H), 1,19 – 1,10 (m, 9H), 1,04 (s, 3H).



ПРИМЕР 110

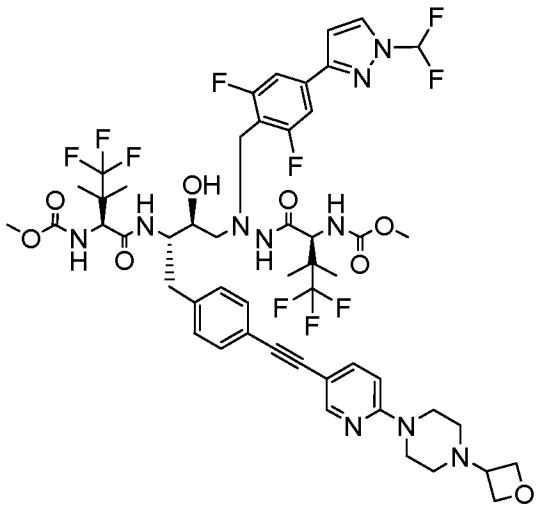
***Трет*-бутил-3-((3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)гидразинил)-3-гидрокси-2-((S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил) амино)-3,3-диметилбутанамидо)бутил)фенил)этинил)пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат (110).** Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и **S51. MC** (ИЭР) m/z 1268,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,51 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 4H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 4,44 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 4,33 – 4,22 (m, 6H), 4,19 – 4,05 (m, 7H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,68 (d, J = 9,4 Гц, 16H), 3,54 (s, 3H), 3,43 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 2,94 – 2,74 (m, 6H), 2,28 (dd, J = 8,6, 3,7 Гц, 2H), 2,12 – 2,06 (m, 2H), 1,18 – 1,10 (m, 9H), 1,04 (s, 3H).



ПРИМЕР 111

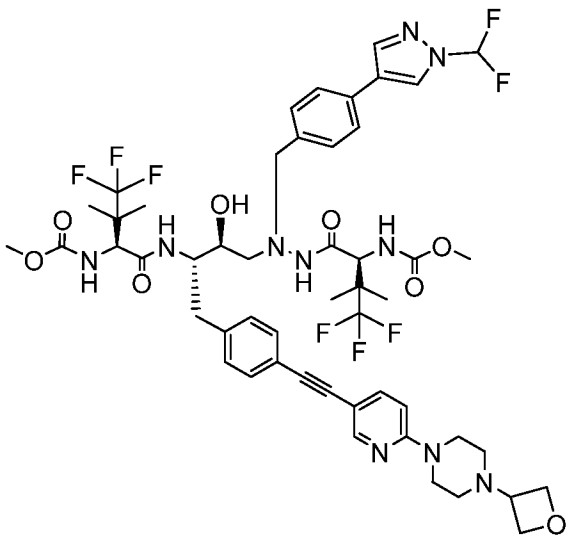
Метил-((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-трифтор-11-(4-(5-фторпиридин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (111). Промежуточные соединения: **I2**, **P37** и **S3. MC** (ИЭР) m/z 1100,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,50 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,88 (dd, J = 8,7, 4,2 Гц, 3H), 7,72 – 7,63 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,84 – 4,80 (m, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 4H), 4,25 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 4,15

(d, J = 4,7 Гц, 3H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,92 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,75 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,39 (d, J = 13,8 Гц, 3H), 2,93 – 2,71 (m, 5H), 2,28 – 2,19 (m, 2H), 2,07 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,11 (d, J = 8,0 Гц, 7H), 1,02 (s, 3H), 0,83 (s, 3H).



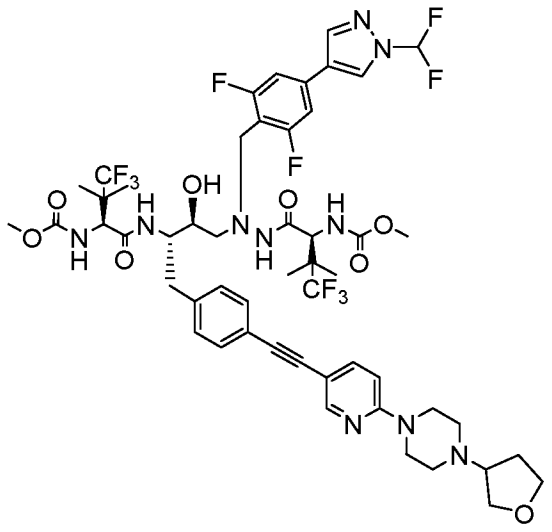
ПРИМЕР 112

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (112). Промежуточные соединения: **I2**, **P4 и S48. МС** (ИЭР) m/z 1129,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,33 – 8,29 (m, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 7,09 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 4,94 – 4,88 (m, 3H), 4,42 (td, J = 7,9, 7,2, 4,1 Гц, 2H), 4,35 – 4,27 (m, 2H), 4,20 – 4,11 (m, 3H), 3,95 (d, J = 13,2 Гц, 3H), 3,79 – 3,65 (m, 11H), 2,94 – 2,84 (m, 3H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 1,21 – 1,10 (m, 9H), 1,04 (d, J = 7,2 Гц, 3H).



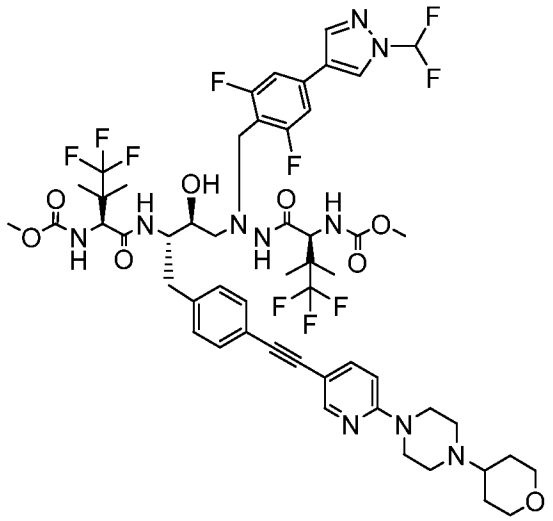
ПРИМЕР 113

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (113). Промежуточные соединения: **I2**, **P9 и S48. МС** (ИЭР) m/z 1093,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,38 (s, 1H), 8,31 – 8,28 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,32 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,94 – 4,89 (m, 3H), 4,85 – 4,80 (m, 2H), 4,45 – 4,37 (m, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,01 – 3,84 (m, 6H), 3,74 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,89 (d, *J* = 8,9 Гц, 2H), 2,85 – 2,67 (m, 3H), 1,28 (d, *J* = 13,9 Гц, 5H), 1,11 (d, *J* = 12,5 Гц, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,88 – 0,81 (m, 3H).



ПРИМЕР 114

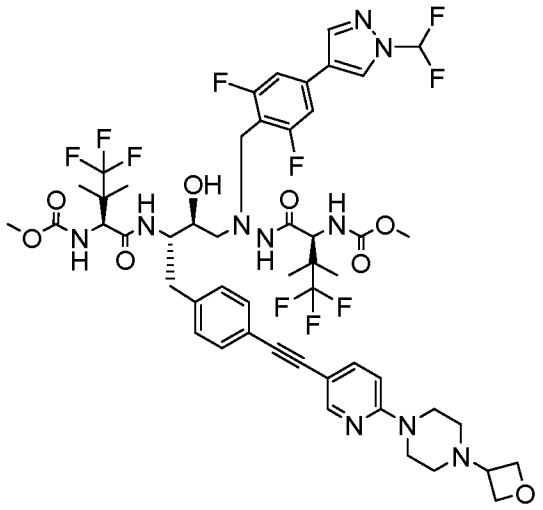
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (114). Промежуточные соединения: **I2**, **P7 и S57. МС** (ИЭР) m/z 1144,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,52 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,71 – 7,64 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 11,8, 8,2 Гц, 4H), 7,13 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,46 – 4,41 (m, 1H), 4,31 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,21 – 4,00 (m, 7H), 3,97 – 3,85 (m, 3H), 3,78 – 3,65 (m, 9H), 3,42 (s, 5H), 2,94 – 2,74 (m, 5H), 2,43 (dtd, J = 12,8, 8,2, 4,3 Гц, 2H), 2,24 (ddd, J = 13,7, 9,2, 5,0 Гц, 1H), 1,20 – 1,10 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 115

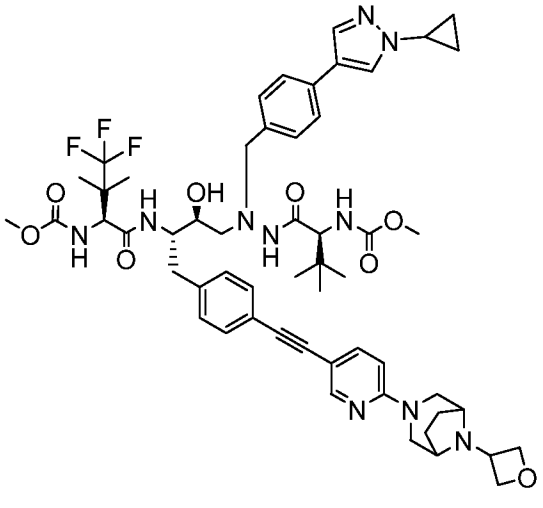
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (115). Промежуточные соединения: **I2**, **P7 и S50. МС** (ИЭР) m/z 1158,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,52 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,30 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 7,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 3H), 7,27 – 7,20 (m, 5H), 6,96 – 6,91 (m, 1H), 4,43 (d, J = 9,7 Гц, 2H), 4,31 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,11 (dq, J = 11,3, 6,3, 4,7 Гц, 5H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,68 (d, J = 10,2 Гц, 9H), 3,56 – 3,40 (m, 5H), 2,93 – 2,73 (m, 5H), 2,14 –

2,06 (m, 3H), 1,77 (qd, *J* = 12,1, 4,7 Гц, 3H), 1,18 – 1,11 (m, 10H), 1,03 (s, 3H).



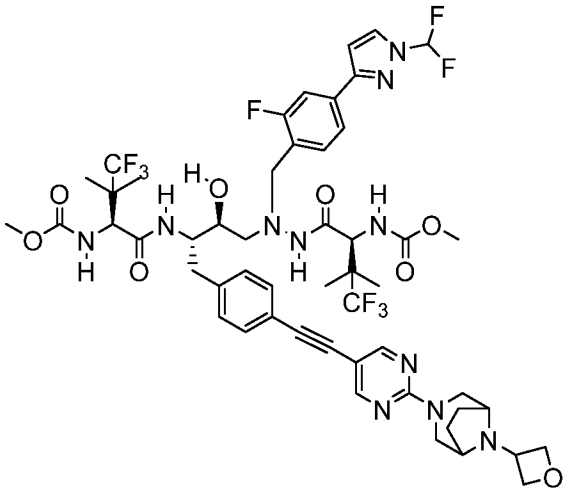
ПРИМЕР 116

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(4-(оксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (116). Промежуточные соединения: **I2**, **P7 и S48. МС** (ИЭР) m/z 1130,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,53 (d, *J* = 0,7 Гц, 1H), 8,31 – 8,28 (m, 1H), 8,13 (d, *J* = 10,9 Гц, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 3H), 7,23 (dd, *J* = 11,5, 8,1 Гц, 5H), 7,13 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,90 (t, *J* = 7,7 Гц, 3H), 4,82 (s, 2H), 4,42 (ddd, *J* = 9,9, 7,1, 3,6 Гц, 2H), 4,31 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 3H), 3,93 (d, *J* = 11,8 Гц, 5H), 3,68 (d, *J* = 10,1 Гц, 8H), 2,95 – 2,73 (m, 5H), 1,21 – 1,10 (m, 10H), 1,03 (s, 4H).



ПРИМЕР 117

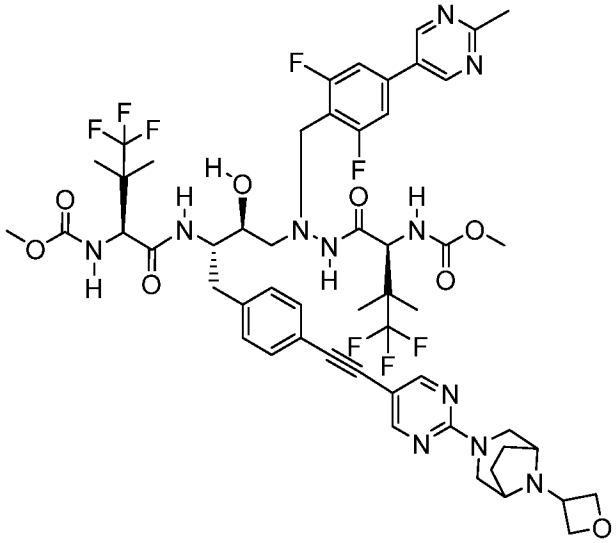
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (117). Промежуточные соединения: **I3**, **P46 и S3. МС** (ИЭР) m/z 1056,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,99 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 5H), 7,20 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 4,82 (dd, *J* = 8,2, 5,1 Гц, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,41 – 4,31 (m, 4H), 4,18 – 4,09 (m, 3H), 3,97 – 3,87 (m, 2H), 3,77 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 3,73 – 3,60 (m, 9H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 2,96 – 2,75 (m, 4H), 2,26 – 2,19 (m, 2H), 2,10 – 2,04 (m, 2H), 1,15 – 0,97 (m, 11H), 0,77 (s, 9H).



ПРИМЕР 118

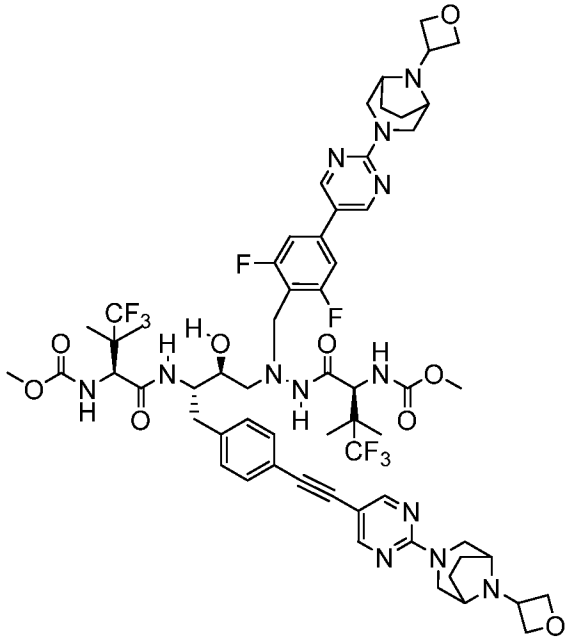
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-фторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (118). Промежуточные соединения: **I2**, **P5 и S7. МС** (ИЭР) m/z 1138,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 1,0 Гц, 2H), 8,10 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,67 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,45 (t, J = 58,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 4H), 7,16 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 2H), 4,14 (s, 3H),

4,08 (s, 1H), 3,98 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 2,91 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 2,83 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 2H), 1,99 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).



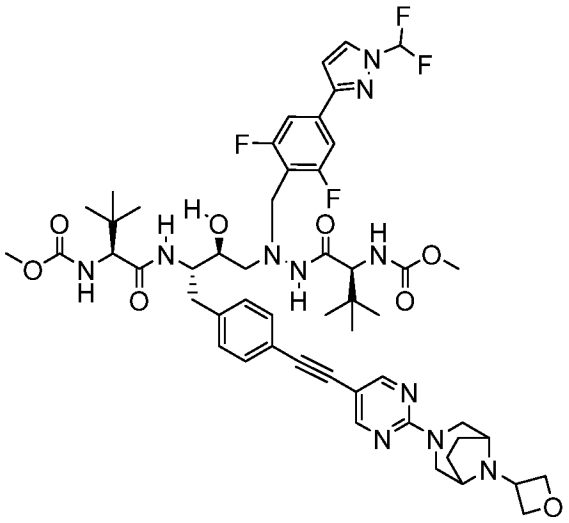
ПРИМЕР 119

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(2-метилпиримидин-5-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (119). Промежуточные соединения:**12**, **P47** и **S7. МС** (ИЭР) m/z 1133,32 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,97 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 8,0, 5,0 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 6,79 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,81 - 4,73 (m, 6H), 4,44 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 4,29 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 4,16 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 3,96 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 15,8 Гц, 10H), 3,46 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,22 (dd, J = 14,5, 8,2 Гц, 1H), 1,99 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 1,27 - 1,09 (m, 10H), 1,04 (s, 6H).



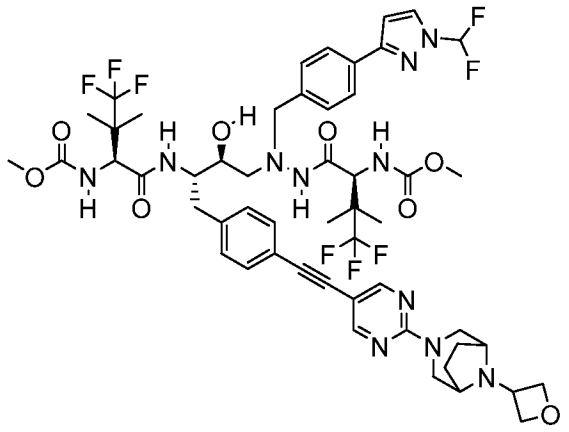
ПРИМЕР 120

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (120). Промежуточные соединения: **I2**, **P20 и S7. МС** (ИЭР) m/z 1284,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,73 (s, 2H), 8,53 (s, 2H), 8,19 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Гц, 5H), 6,84 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 5,04 - 4,92 (m, 5H), 4,80 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,15 (s, 6H), 3,95 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,47 (dd, J = 14,4, 9,6 Гц, 5H), 2,91 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 2,79 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,21 (s, 4H), 1,99 (t, J = 7,3 Гц, 5H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



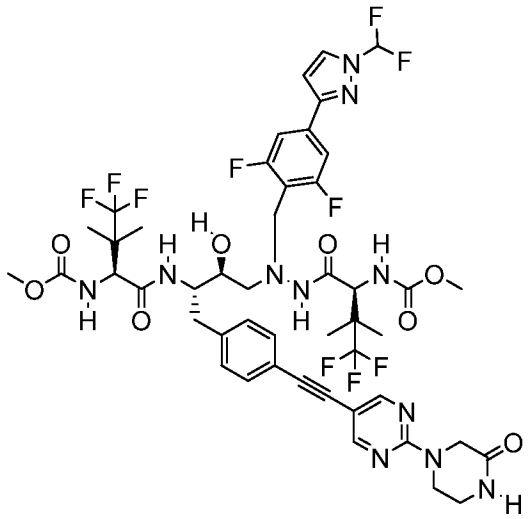
ПРИМЕР 121

Метил-((5S,8S,9S,14S)-5-(*трет*-бутил)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (121). Промежуточные соединения: **I1**, **P4 и S7. МС** (ИЭР) m/z 1048,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 (s, 2H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,84 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,87 (dd, J = 8,1, 7,0 Гц, 2H), 4,71 (dd, J = 8,1, 5,1 Гц, 2H), 4,02 (d, J = 13,8 Гц, 4H), 3,87 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,38 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,83 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,89 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 0,79 (s, 8H), 0,74 (s, 8H).



ПРИМЕР 122

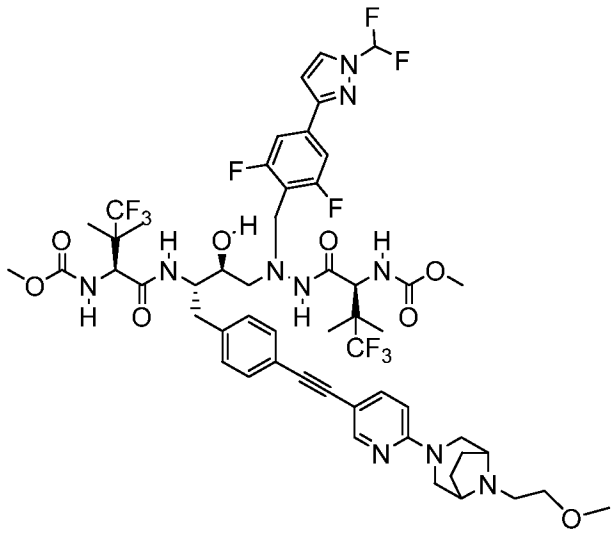
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (122). Промежуточные соединения: **I2**, **P6 и S7. МС** (ИЭР) m/z 1121,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 2H), 8,09 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (t, J = 60,0 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,95 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,82 - 4,78 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,39 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 2H), 4,00 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,46 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,68 (m, 2H), 2,29 - 2,13 (m, 2H), 2,04 - 1,88 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).



ПРИМЕР 123

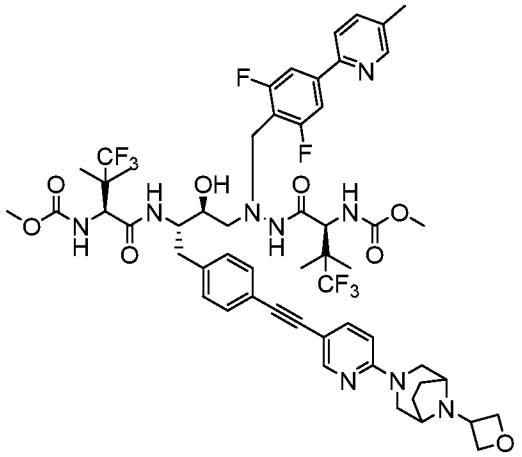
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((2-(3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (123). Промежуточные соединения: **I2**, **P4 и S58a. МС** (ИЭР) m/z 1088,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,49 (s, 2H), 7,53 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,50 - 4,39 (m,

1H), 4,38 (s, 2H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,14 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 2H), 3,94 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 2,94 - 2,82 (m, 3H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,06 - 0,99 (m, 3H).



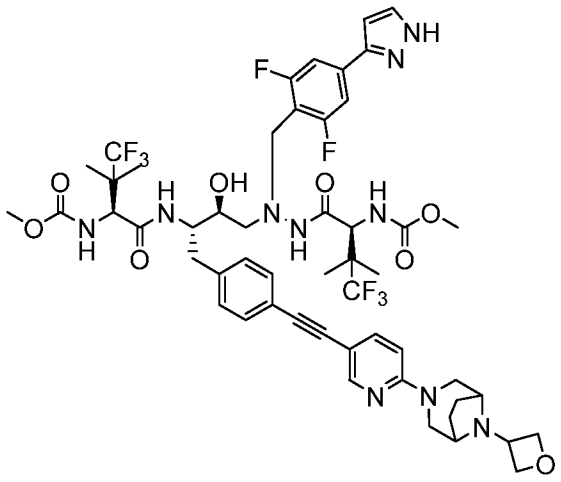
ПРИМЕР 124

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-8-(4-((6-(8-(2-метоксиэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (124). Промежуточные соединения: **I2**, **P4 и S59. МС** (ИЭР) m/z 1157,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,28 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,20 – 8,07 (m, 1H), 7,74 – 7,66 (m, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 4H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,28 (s, 3H), 4,14 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 3,94 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,83 – 3,77 (m, 2H), 3,68 (d, J = 12,0 Гц, 7H), 3,44 (s, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,94 – 2,84 (m, 3H), 2,78 (dd, J = 12,6, 9,1 Гц, 1H), 2,32 – 2,24 (m, 2H), 2,06 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,24 – 1,09 (m, 8H), 1,03 (s, 2H).



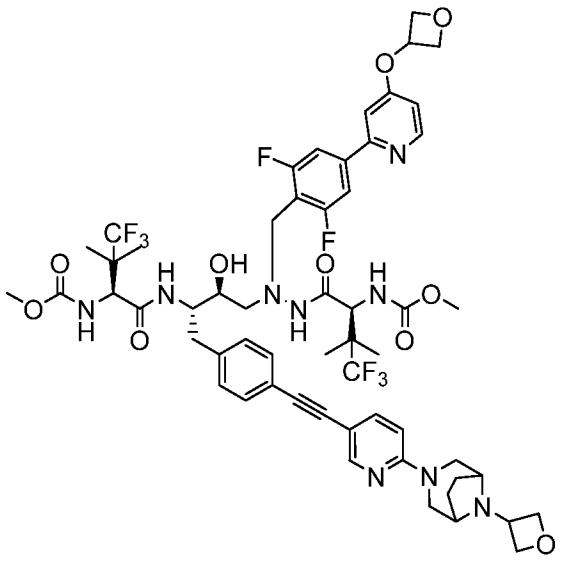
ПРИМЕР 125

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(5-метилпиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (125). Промежуточные соединения: **I2**, **P39 и S3. МС** (ИЭР) m/z 1128,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,56 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,14 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 8,01 – 7,88 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 6,83 (dd, *J* = 28,9, 9,4 Гц, 2H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 4,39 – 4,27 (m, 3H), 4,22 – 4,12 (m, 4H), 3,98 (d, *J* = 13,1 Гц, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,46 – 3,37 (m, 2H), 2,95 – 2,75 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,24 (dd, *J* = 9,9, 4,5 Гц, 2H), 2,07 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 1,34 – 1,21 (m, 1H), 1,19 – 1,06 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 126

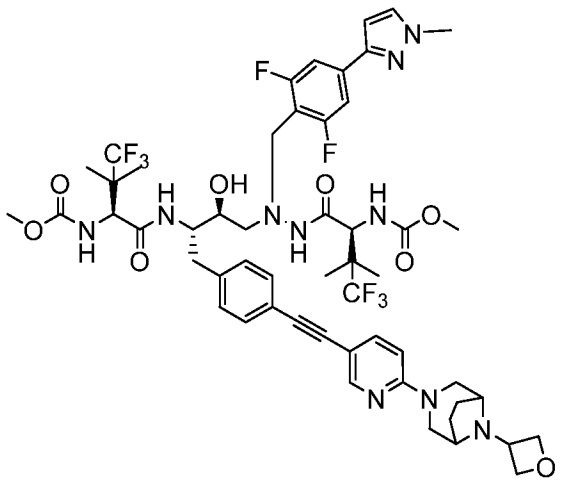
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (126) Промежуточные соединения: **I2**, **P42 и S3. МС** (ИЭР) m/z 1105,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,15 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 9,4, 2,8 Гц, 2H), 7,35 (dd, J = 14,0, 8,3 Гц, 4H), 7,22 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,81 – 6,72 (m, 2H), 4,97 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,44 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,34 (t, J = 12,5 Гц, 3H), 4,15 (s, 3H), 3,95 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 14,3 Гц, 10H), 3,39 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 2,94 – 2,76 (m, 4H), 2,27 – 2,19 (m, 2H), 2,08 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 1,20 – 1,10 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 127

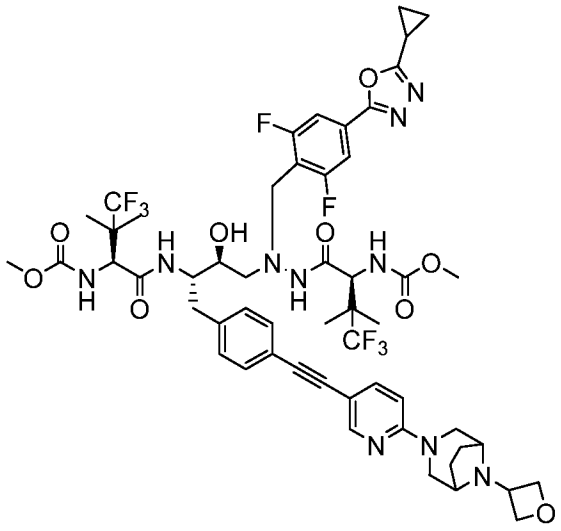
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(4-(оксетан-3-илокси)пиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (127). Промежуточные соединения: **I2**, **P43 и S3. МС** (ИЭР) m/z 1188,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,65 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,32 – 8,26 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 3H), 6,84 (dd, J = 21,8, 9,4 Гц, 1H), 5,76 – 5,64 (m, 1H), 5,11 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 4,95 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,90 – 4,73

(m, 3H), 4,59 – 4,51 (m, 1H), 4,44 (t, *J* = 5,1 Гц, 1H), 4,32 (td, *J* = 14,6, 5,4 Гц, 3H), 4,25 – 4,12 (m, 4H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,68 (d, *J* = 17,7 Гц, 5H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 3,35 (s, 4H), 2,91 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,24 (dd, *J* = 9,7, 4,5 Гц, 2H), 2,07 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 1,15 (d, *J* = 5,7 Гц, 8H), 1,04 (s, 2H).



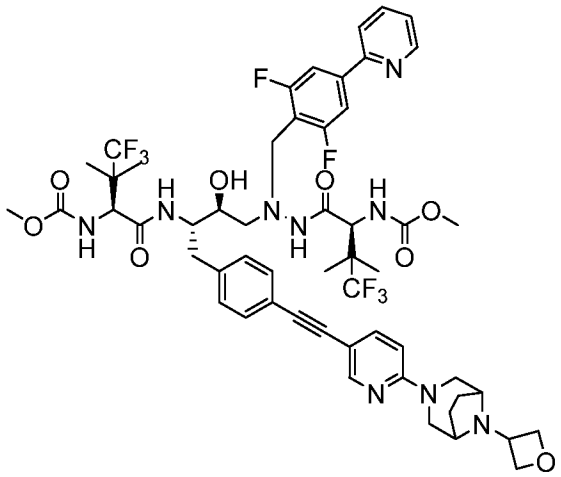
ПРИМЕР 128

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (128). Промежуточные соединения: **I2**, **P41 и S3. MC** (ИЭР) m/z 1119,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,29 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,2 Гц, 4H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 4,85 (dd, *J* = 8,2, 5,1 Гц, 2H), 4,55 (p, *J* = 6,2 Гц, 1H), 4,45 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,34 (dd, *J* = 14,5, 2,5 Гц, 3H), 4,19 – 4,08 (m, 4H), 3,93 (s, 4H), 3,68 (d, *J* = 9,4 Гц, 6H), 3,48 – 3,39 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,94 – 2,73 (m, 5H), 2,27 – 2,19 (m, 2H), 2,08 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 1,35 – 1,26 (m, 1H), 1,24 – 1,09 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 129

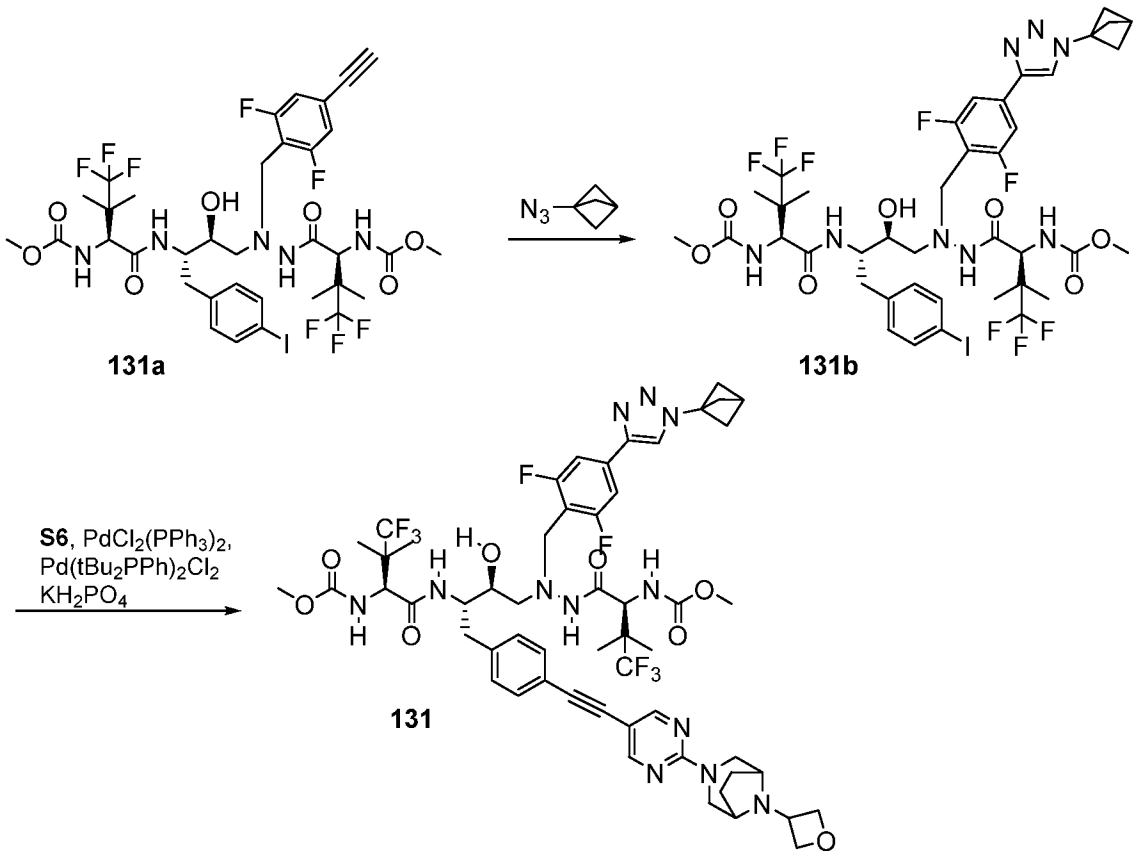
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (129). Промежуточные соединения: **I2**, **P40 и S3. МС** (ИЭР) m/z 1147,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,33 – 8,26 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,70 (dt, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,91 – 6,77 (m, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,84 (dd, J = 8,2, 5,1 Гц, 2H), 4,59 – 4,52 (m, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 3H), 4,22 – 4,13 (m, 4H), 3,96 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,75 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 6H), 3,46 – 3,38 (m, 2H), 2,91 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 2,88 – 2,74 (m, 2H), 2,36 – 2,20 (m, 3H), 2,08 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,32 – 1,16 (m, 6H), 1,15 (s, 4H), 1,13 (s, 3H), 1,03 (s, 2H), 0,89 (s, 1H).



ПРИМЕР 130

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (130). Промежуточные соединения: **I2**, **P28** и **S3.** МС (ИЭР) m/z 1116,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,09 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,14 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 6,84 (dd, *J* = 25,9, 9,4 Гц, 2H), 4,96 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 4,83 (dd, *J* = 8,2, 5,1 Гц, 2H), 4,55 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,48 – 4,41 (m, 1H), 4,35 (dd, *J* = 14,5, 2,5 Гц, 3H), 4,19 – 4,13 (m, 4H), 3,99 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,70 (s, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,46 – 3,32 (m, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,24 (dd, *J* = 9,6, 4,6 Гц, 2H), 2,07 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 1,19 – 1,10 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).

ПРИМЕР 131



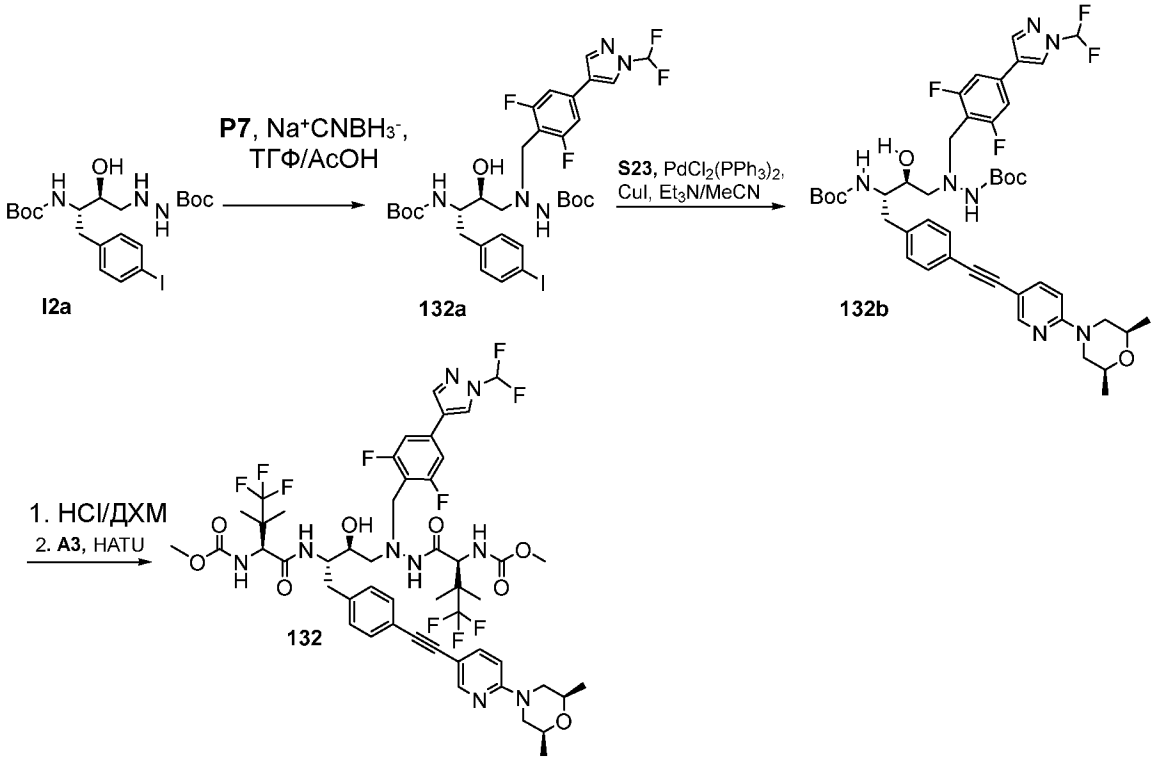
Метил-((5S,10S,11S,14S)-8-(4-этинил-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-11-(4-иодбензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (131a). Указанное в заголовке соединение **131a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **1a**, но с применением соединения **P38**. МС (ИЭР) m/z 924,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,52 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,00 (dd, J = 11,2, 7,8 Гц, 4H), 4,44 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 3,90 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,71 (t, J = 5,9 Гц, 8H), 2,82 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-8-(4-иодбензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (131b). К раствору соединения **131a** (62 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли медь (52 мг, 0,818 ммоль), 10% $CuSO_4$ (100 мкл) и 1-азидобицикло[1.1.1]пентан в $CuSO_4$ (0,300 мл, 0,082 ммоль). Через 2 ч добавляли еще 1-азидобицикло[1.1.1]пентан в $CuSO_4$ (0,300 мл, 0,082 ммоль). Полученную смесь

перемешивали в течение еще 2 ч, добавляли еще 1-азидобицикло[1.1.1]пентан в $CuSO_4$ (0,300 мл, 0,082 ммоль), после чего перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и солевым раствором. Органический экстракт промывали раствором NH_4Cl и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (25-75% EtOAc/hex) с получением соединения **131b**. МС (ИЭР) m/z 1032,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,50 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,99 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 3H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,71 (s, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,86 - 2,67 (m, 5H), 2,45 (s, 7H), 1,16 (s, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,89 (d, J = 6,7 Гц, 1H).

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (131) Указанное в заголовке соединение **131** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **1**, но с применением соединений **131b** и **S7**. МС (ИЭР) m/z 1174,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 3H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Гц, 3H), 7,34 (d, J = 7,8 Гц, 3H), 7,23 (d, J = 7,8 Гц, 3H), 7,18 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 4,80 (d, J = 7,3 Гц, 6H), 4,44 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 6,5 Гц, 5H), 3,94 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,68 (d, J = 9,6 Гц, 8H), 3,48 (s, 2H), 3,44 (s, 1H), 2,96 - 2,81 (m, 3H), 2,79 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,45 (s, 8H), 2,21 (d, J = 10,4 Гц, 3H), 1,99 (d, J = 9,2 Гц, 3H), 1,16 (s, 5H), 1,14 (s, 8H), 1,11 (s, 4H), 1,02 (s, 4H).

ПРИМЕР 132



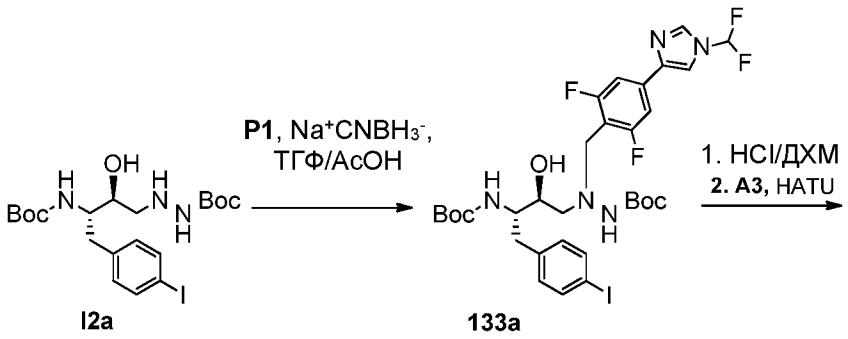
Синтез *трет*-бутил-2-((2S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-гидрокси-4-(4-иодфенил)бутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)гидразин-1-карбоксилата (132a). Указанное в заголовке соединение **132a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **1a**, но с применением соединений **I2a** и **P7**. МС (ИЭР) m/z 764,0 $[M+H]^+$.

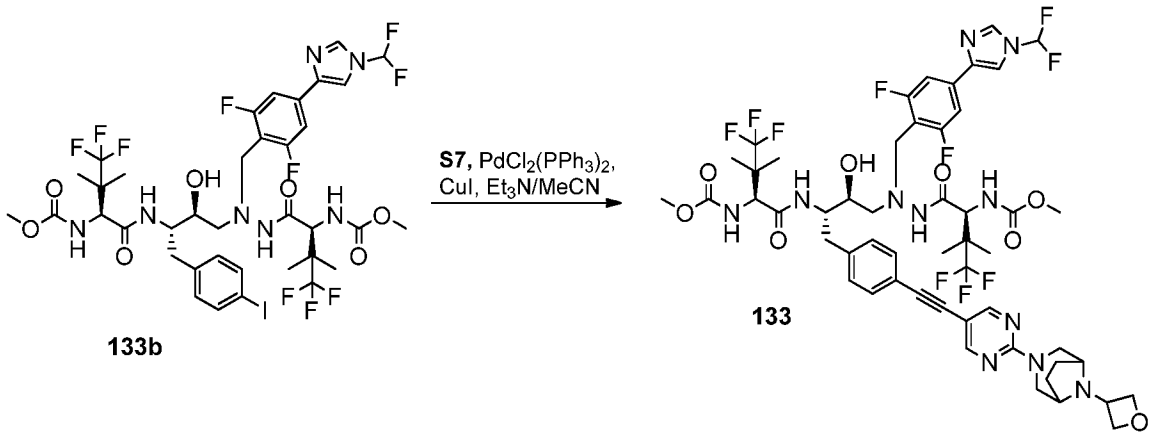
Синтез *трет*-бутил-2-((2S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-(4-((6-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)пиридин-3-ил)этинил)фенил)-2-гидроксибутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)гидразин-1-карбоксилата (132b). Указанное в заголовке соединение **132b** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **1**, но с применением соединений **132a** и **S23**. МС (ИЭР) m/z 852,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 1H), 8,19 - 8,08 (m, 2H), 7,93 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Гц, 5H), 4,07 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 3,74 (ddd, J = 10,7, 6,3, 2,5 Гц, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,87 - 2,69 (m, 3H), 1,37 (s, 7H), 1,31 (s, 5H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-8-(4-((6-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-16,16,16-

трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (132) Указанное в заголовке соединение **132** получали согласно способу, приведенному для синтеза промежуточного соединения **I2**, но с применением соединения **132b**. МС (ИЭР) m/z 1102,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,25 - 8,10 (m, 3H), 7,83 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,24 (t, J = 7,7 Гц, 4H), 7,15 (dd, J = 20,4, 9,7 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,21 - 4,03 (m, 4H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,61 (m, 6H), 2,97 - 2,80 (m, 2H), 2,80 - 2,66 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,25 (d, J = 6,2 Гц, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

ПРИМЕР 133





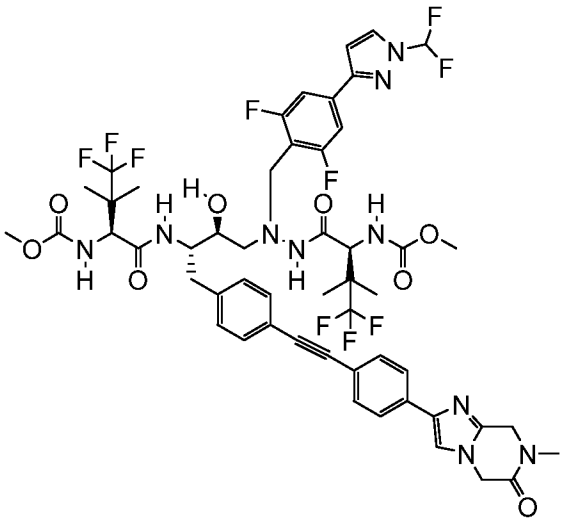
Синтез *трет*-бутил-2-((2S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-гидрокси-4-(4-иодфенил)бутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)гидразин-1-карбоксилата (133a) Смесь соединений **I2a** (0,28 г, 0,53 ммоль) и **P1** (172 мг, 0,67 ммоль) растворяли в смеси ТГФ/AcOH (12 мл, 3:1) После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин добавляли цианоборогидрид натрия (2,49 ммоль/г на смоле, 0,44 г, 1,09 ммоль). Полученную

реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего фильтровали, и отфильтрованную смолу несколько раз ополаскивали посредством EtOAc. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении; остаток перекристаллизовывали/осаждали из смеси EtOAc/гексаны с получением соединения **133a** (351,6 мг, 87,3%). МС (ИЭР) m/z 764,09 $[M+H]^+$.

Синтез метил-((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-11-(4-иодбензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата (133b). Соединение **133a** (75%, 0,3 г, 0,29 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и HCl (4,0 М в диоксане, 2,6 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении, полученное неочищенное вещество растворяли в ДХМ (10 мл) и HATU (0,24 г, 0,64 ммоль), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,6 мл, 0 моль), а затем соединение **A3** (0,21 г, 0,86 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли посредством 5 мл MeOH и концентрировали. Неочищенный остаток разбавляли посредством EtOAc и промывали 5% раствором LiCl, насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, после чего сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (30-70% EtOAc/Hex) с получением соединения **133b** (296 мг, 67%). МС (ИЭР) m/z 1014,6 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,15 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,58 (t, J = 59,9 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,99 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,14 (s, 0H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,92 - 2,67 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

Метил-((5S,10S,11S,14S)-8-(4-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-15,15-диметил-11-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (133) Во флаконе раствор соединения **133b** (50 мг, 0,05 ммоль), соединения **S7** (17 мг, 0,06 ммоль), иодида меди (I) (4,0 мг, 0,02 ммоль), транс-дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (II) (99%, 11,1 мг, 0,02 ммоль) в смеси MeCN:Et_3N 3:1 (1 мл) дегазировали, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ и лиофилизировали с получением соединения **133**. МС (ИЭР) m/z 1156,4 $[M+H]^+$.

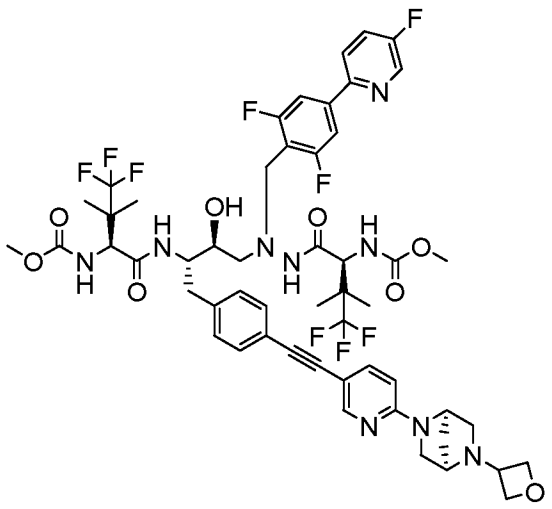
1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 (s, 2H), 8,09 (d, J = 17,5 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,49 (t, J = 60,0 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 18,4, 8,1 Гц, 3H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,73 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,86 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,72 (dd, J = 8,2, 5,0 Гц, 2H), 4,35 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,03 (d, J = 12,8 Гц, 4H), 3,84 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,58 (d, J = 8,6 Гц, 5H), 3,37 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 2,90 - 2,62 (m, 4H), 2,56 (s, 1H), 2,12 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 1,90 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 134

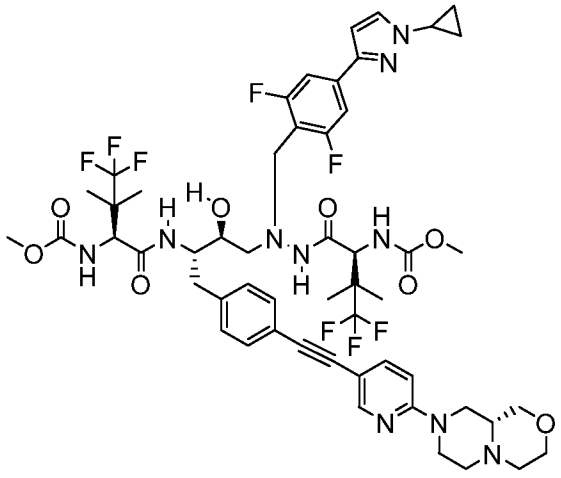
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((4-(7-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-2-ил)фенил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат

Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S5. МС** (ИЭР) m/z 1137,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,11 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,75 - 7,50 (m, 6H), 7,46 (d, J = 16,5 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,28 (d, J = 9,5 Гц, 3H), 7,15 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 6,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,79 - 4,71 (m, 5H), 4,35 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,06 (d, J = 13,5 Гц, 3H), 3,85 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,08 (s, 4H), 2,83 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 1,07 (s, 4H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 4H), 0,94 (s, 3H).



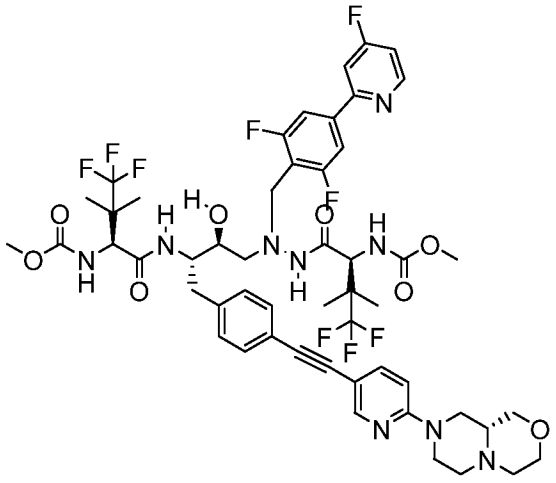
ПРИМЕР 135

Метил-((5S,10S,11S,14S)-8-(2,6-дифтор-4-(5-фторпиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-15,15-диметил-11-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5 диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат(135). Промежуточные соединения: **P14**, **A3 и S6. MC** (ИЭР) m/z 1120,2 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,46 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,87 (dd, J = 8,8, 4,3 Гц, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Гц, 3H), 6,74 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,86 (dd, J = 8,4, 6,3 Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,49 (dq, J = 11,2, 6,0, 5,5 Гц, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,35 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,07 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 3,87 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,87 - 2,73 (m, 3H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,06 (d, J = 5,4 Гц, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 136

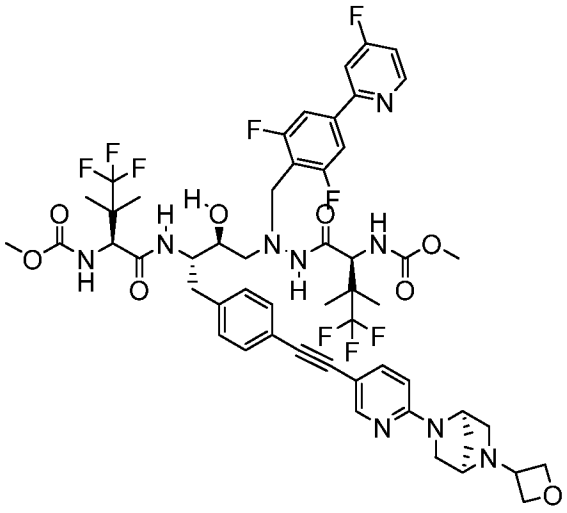
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-8-(4-((6-((R)-гексагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (136). Промежуточные соединения: **P13**, **A3 и S8. МС** (ИЭР) m/z 1118,6 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,61 (dt, J = 5,4, 2,6 Гц, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,47 (dt, J = 7,7, 4,1 Гц, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 4H), 7,13 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,06 (s, 0H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 4,53 (dd, J = 22,7, 13,2 Гц, 2H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 1H), 4,03 (d, J = 13,2 Гц, 4H), 3,84 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,76 (t, J = 12,7 Гц, 1H), 3,59 (d, J = 9,3 Гц, 6H), 3,49 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 0H), 2,81 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 1,05 (s, 4H), 1,04 (d, J = 2,8 Гц, 0H), 1,02 (s, 2H), 1,00 - 0,95 (m, 1H), 0,94 (s, 3H).



ПРИМЕР 137

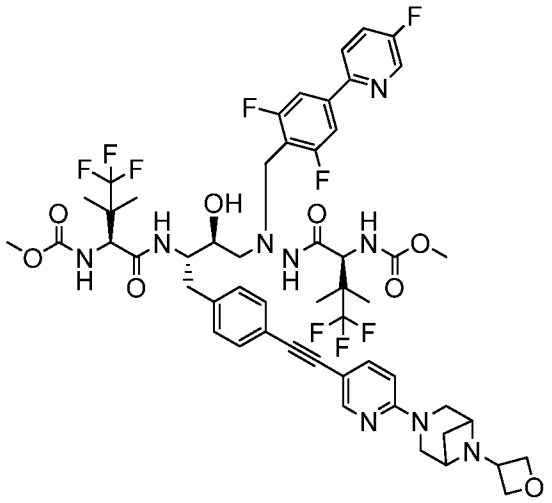
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(4-фторпиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-8-(4-((6-((R)-гексагидропиразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (137). Промежуточные соединения: **P15**, **A3 и S8.** МС (ИЭР) m/z 1118,6 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (dd, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 10,3, 2,4 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,24

(d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,52 (dd, J = 23,4, 12,6 Гц, 2H), 4,35 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,07 (t, J = 10,4 Гц, 4H), 3,87 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,75 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,48 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,39 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 2,88 - 2,73 (m, 4H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 1,06 (d, J = 5,6 Гц, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



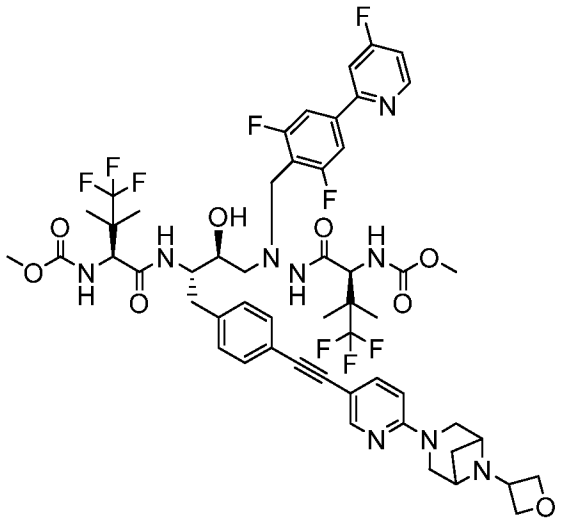
ПРИМЕР 138

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(4-фторпиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (138). Промежуточные соединения: **P15**, **A3 и S6. MC** (ИЭР) m/z 1120,6 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (dd, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 14,3, 8,7 Гц, 3H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 4H), 6,74 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,49 (dd, J = 11,6, 6,4 Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,35 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,08 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,87 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,66 (d, J = 16,3 Гц, 2H), 3,60 (d, J = 1,1 Гц, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,81 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 2,71 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 2,23 (s, 2H), 1,06 (d, J = 4,6 Гц, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



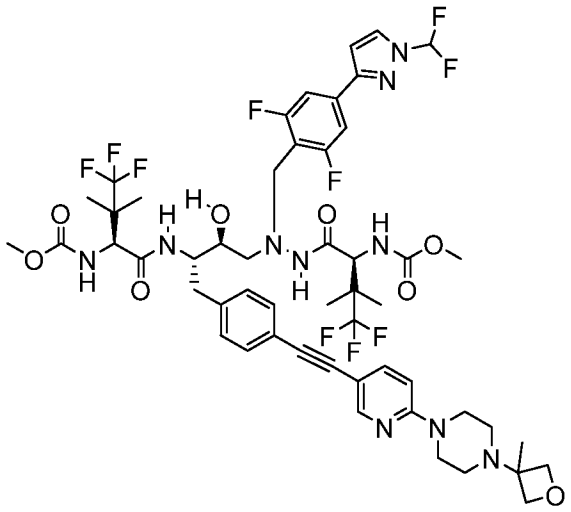
ПРИМЕР 139

Метил-((5S,10S,11S,14S)-8-(2,6-дифтор-4-(5-фторпиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-15,15-диметил-11-(4-((6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбаматате (139). Промежуточные соединения: **P14**, **A3 и S4. МС** (ИЭР) m/z 1120,2 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,46 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,59 (td, J = 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,96 - 4,83 (m, 4H), 4,59 - 4,47 (m, 2H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 1H), 4,07 (d, J = 13,4 Гц, 4H), 3,87 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,82 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,02 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 1,07 (s, 4H), 1,06 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 140

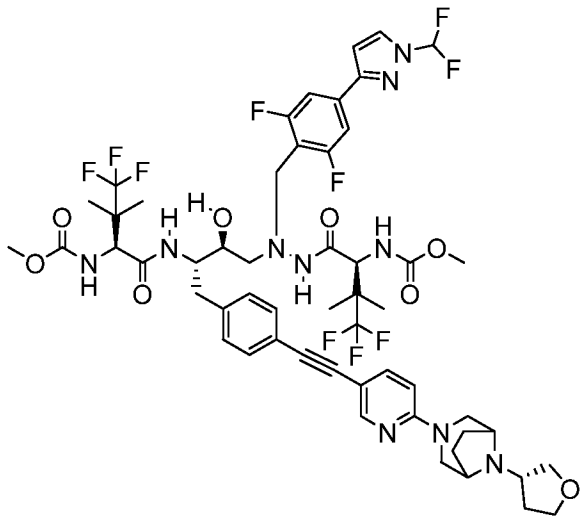
Метил-((5S,10S,11S,14S)-8-(2,6-дифтор-4-(4-фторпиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-15,15-диметил-11-(4-((6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (140). Промежуточные соединения: **P15**, **A3 и S4. МС** (ИЭР) m/z 1120,2 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,66 (dd, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,76 (t, J = 9,9 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,7 Гц, 3H), 6,84 (d, J = 10,1 Гц, 0H), 6,78 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,61 (dd, J = 8,2, 4,0 Гц, 2H), 4,45 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 3,99 (s, 0H), 3,74 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,91 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 2,80 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 2,11 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 1,16 (s, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 2H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 141

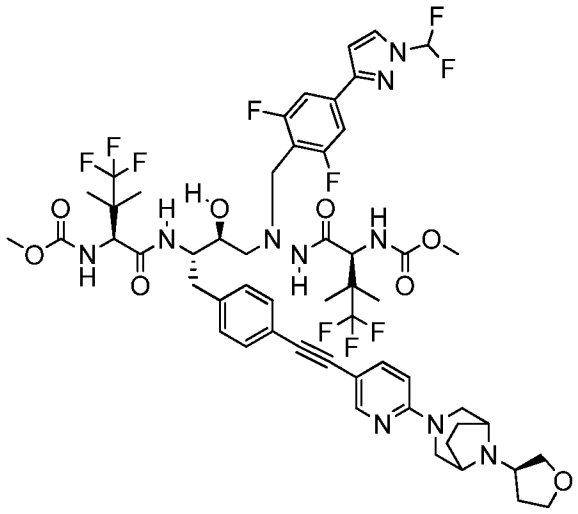
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(4-(3-метилоксетан-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (141). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S10. МС** (ИЭР) m/z 1143 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,12 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H),

7,62 - 7,42 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,72 (dd, J = 9,5, 5,4 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,34 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 3H), 4,05 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 3,85 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (d, J = 8,7 Гц, 7H), 2,75 (dd, J = 44,1, 8,8 Гц, 4H), 2,46 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 1,32 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



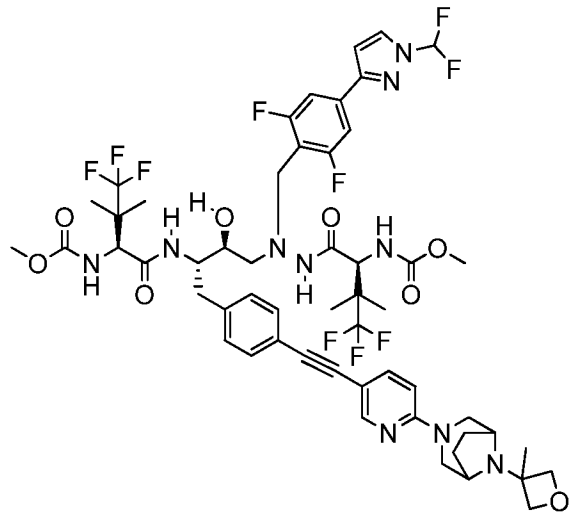
ПРИМЕР 142

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(8-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (142). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S11.** **МС** (ИЭР) m/z 1170,2 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,76 - 7,60 (m, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,45 (s, 0H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 4,05 - 3,89 (m, 3H), 3,88 - 3,56 (m, 8H), 3,06 - 2,85 (m, 3H), 2,85 - 2,69 (m, 1H), 2,50 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,22 - 2,00 (m, 3H), 1,16 (s, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



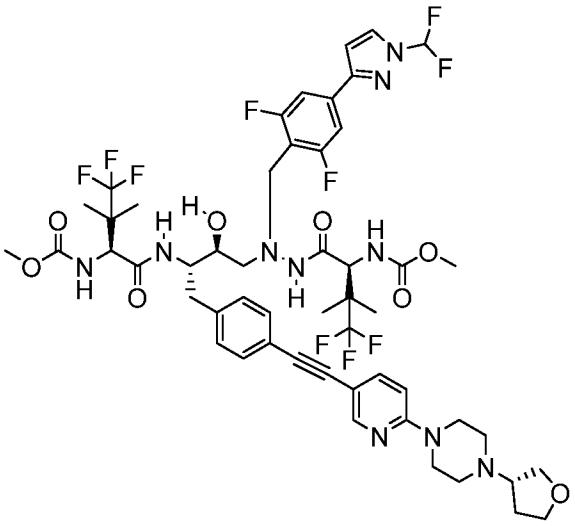
ПРИМЕР 143

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(8-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (143). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S12.** **МС** (ИЭР) m/z 1170,1 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,74 - 7,60 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,14 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 3,97 (t, J = 14,4 Гц, 1H), 3,86 - 3,57 (m, 8H), 2,97 - 2,84 (m, 3H), 2,84 - 2,68 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,22 - 2,04 (m, 3H), 1,16 (s, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 144

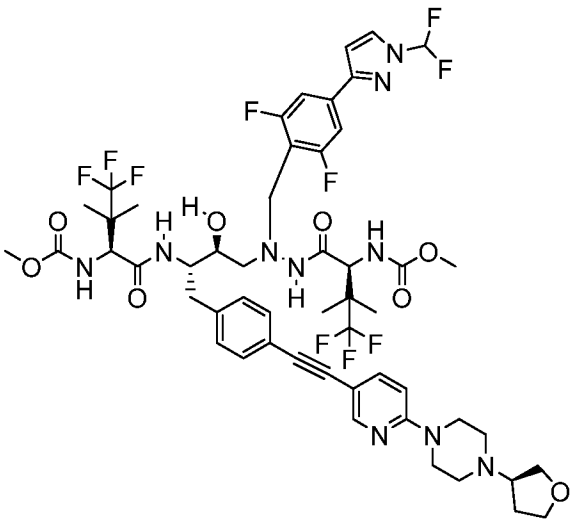
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(3-метилоксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (144). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S13. MC** (ИЭР) m/z 1170,9 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,23 - 8,13 (m, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 59,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,14 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 3,95 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,84 (dt, J = 8,2, 4,5 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,11 (dt, J = 11,9, 2,1 Гц, 2H), 2,90 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,73 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 2,69 (s, 0H), 2,62 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 2,46 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 145

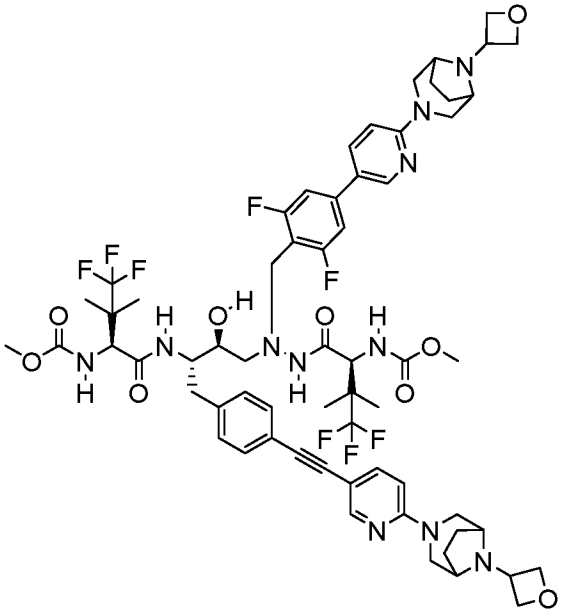
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(4-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (145). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S15. MC** (ИЭР) m/z 1143,5 [M+H] +. ^{1}H ЯМР

(400 МГц, метанол-d4) δ 8,36 - 8,26 (m, 1H), 8,19 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 0H), 7,57 (dd, J = 7,3, 3,3 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 2H), 6,81 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 4,45 (s, 0H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,26 - 4,02 (m, 5H), 4,00 - 3,82 (m, 3H), 3,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 10,9 Гц, 6H), 2,97 - 2,85 (m, 3H), 2,55 - 2,35 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 1,16 (s, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



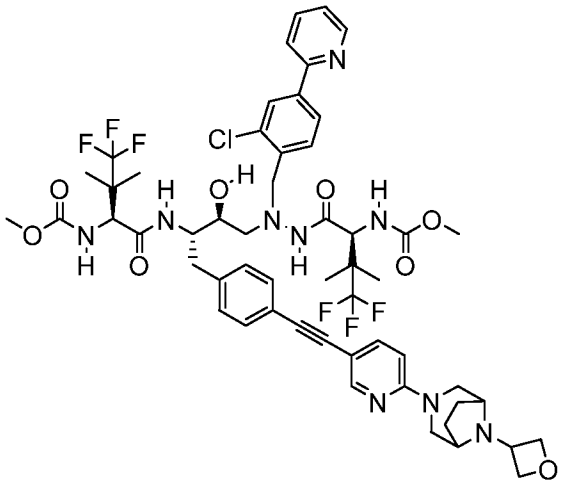
ПРИМЕР 146

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(4-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (146). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S14. MC** (ИЭР) m/z 1143,5 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,30 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Гц, 0H), 7,69 (s, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Гц, 3H), 6,96 - 6,85 (m, 2H), 6,81 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 4H), 3,95 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,75 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 3,69 (s, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,00 - 2,82 (m, 3H), 2,79 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 2,42 (s, 0H), 2,21 (d, J = 8,5 Гц, 0H), 1,16 (s, 5H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



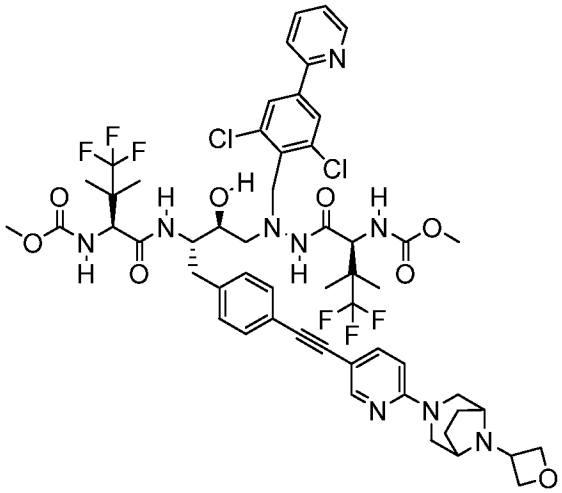
ПРИМЕР 147

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (147). Промежуточные соединения: **P22**, **A3 и S3. МС** (ИЭР) m/z 1282,4 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,43 - 8,31 (m, 1H), 8,20 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,17 - 7,04 (m, 4H), 6,86 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 7,7 Гц, 4H), 4,74 - 4,68 (m, 4H), 4,37 - 4,17 (m, 6H), 4,10 - 3,99 (m, 6H), 3,86 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,34 - 3,25 (m, 5H), 2,81 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 4H), 2,03 - 1,93 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



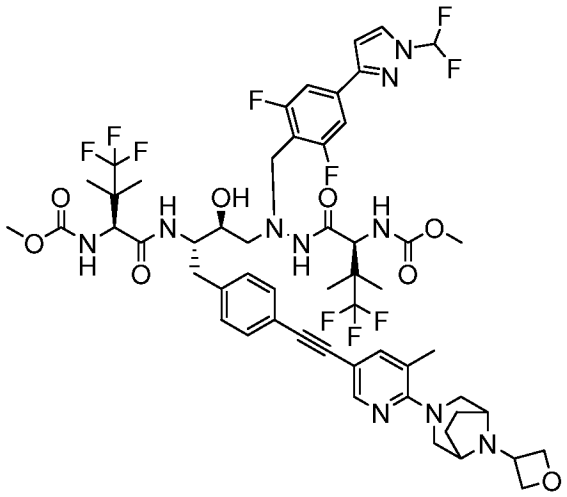
ПРИМЕР 148

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2-хлор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (148). Промежуточные соединения: **P25**, **A3 и S3. MC** (ИЭР) m/z 1114,7 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,55 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,73 - 4,66 (m, 2H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 3H), 3,99 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 2,87 - 2,68 (m, 2H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).



ПРИМЕР 149

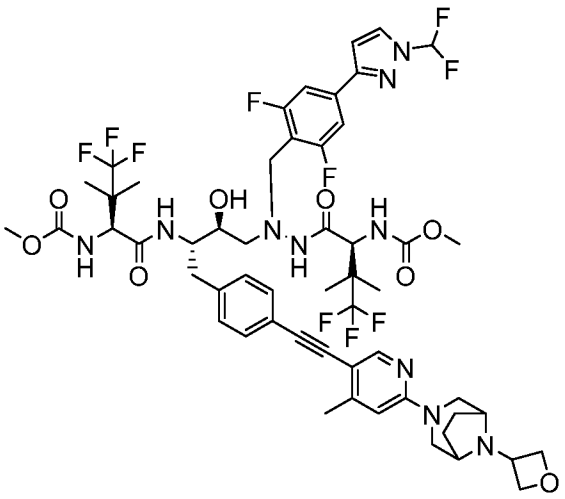
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дихлор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (149). Промежуточные соединения: **P24**, **A3 и S3. MC** (ИЭР) m/z 1148,5 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,83 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,33 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 4,71 (dd, J = 8,2, 4,9 Гц, 2H), 4,36 - 4,23 (m, 2H), 4,20 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 4H), 3,69 - 3,62 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,05 (s, 6H), 0,99 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).



ПРИМЕР 150

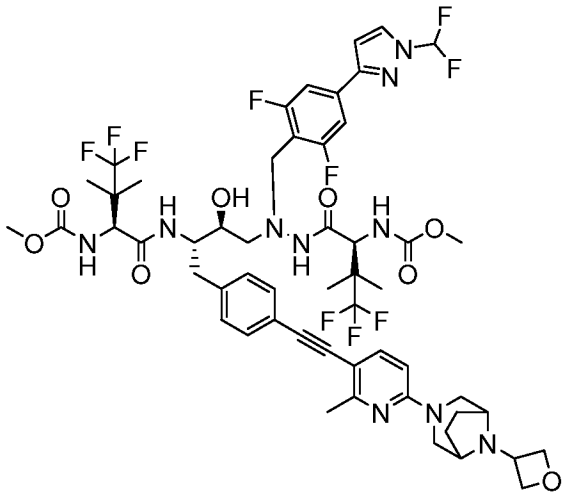
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((5-метил-6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (150). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S44. MC** (ИЭР) m/z 1171,1 [M+H] $^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 2H), 4,73 - 4,68 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,34 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 10,0 Гц,

1H), 4,10 - 3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,48 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 3,38 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 3H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,27 (s, 5H), 2,17 - 2,11 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,38 , -77,71 , -77,88 , -96,97 (dd, J = 59,8, 18,8 Гц), -114,92 .



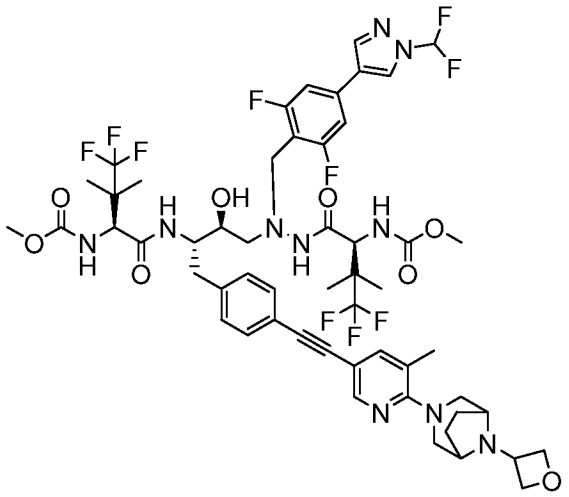
ПРИМЕР 151

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((4-метил-6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (151). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S46. MC** (ИЭР) m/z 1171,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,68 (s, 0H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,38 (s, 0H), 7,34 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,82 (s, 0H), 6,79 (s, 1H), 4,99 - 4,89 (m, 2H), 4,83 - 4,77 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,29 (s, 0H), 4,16 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,95 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 - 2,84 (m, 3H), 2,78 (dd, J = 12,5, 9,0 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 2H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 1,16 (s, 4H), 1,13 (d, J = 12,7 Гц, 7H), 1,02 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,38 , -77,71 , -77,82 , -96,97 (dd, J = 59,8, 18,6 Гц), -114,92



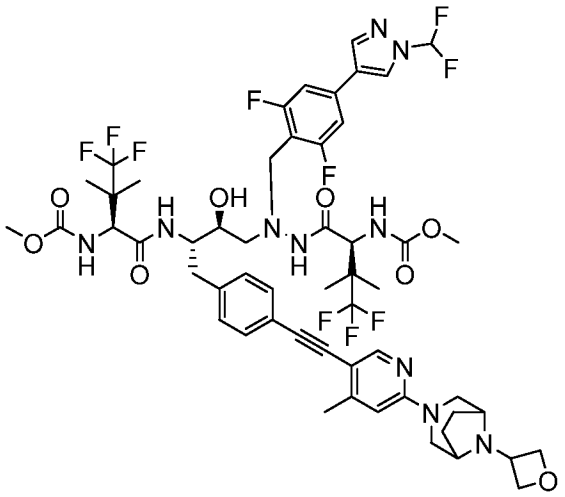
ПРИМЕР 152

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-метил-6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (152). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S45. MC** (ИЭР) m/z 1170,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,68 (s, 0H), 7,62 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,38 (s, 0H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,96 (dd, J = 8,2, 7,0 Гц, 2H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,1 Гц, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,47 - 4,43 (m, 1H), 4,38 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 4,32 - 4,27 (m, 1H), 4,15 (d, J = 12,2 Гц, 4H), 3,95 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 18,8, 5,2 Гц, 3H), 2,78 (dd, J = 12,5, 9,0 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 2H), 2,08 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 1,16 (s, 5H), 1,13 (d, J = 13,1 Гц, 7H), 1,02 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,39 , -77,71 , -77,86 , -96,97 (dd, J = 59,9, 18,5 Гц), -114,92



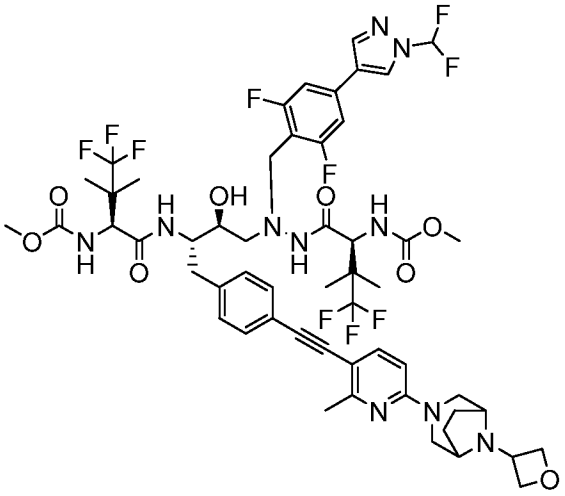
ПРИМЕР 153

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((5-метил-6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (153). Промежуточные соединения: **P7**, **A3 и S44. MC** (ИЭР) m/z 1170,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,16 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,55 (td, J = 7,4, 3,1 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,36 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,2, 6,7 Гц, 4H), 7,16 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,94 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,79 (dd, J = 8,2, 5,2 Гц, 3H), 4,49 (s, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 4,15 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,09 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,57 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 3,51 (s, 0H), 3,47 (dt, J = 3,3, 1,7 Гц, 2H), 3,43 (s, 1H), 2,99 (s, 0H), 2,91 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 2,87 - 2,82 (m, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,36 (s, 4H), 2,34 (s, 0H), 2,24 (s, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 0H), 1,33 - 1,26 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,39 , -77,51 , -77,71 , -96,88 (d, J = 59,6 Гц), -115,03 , -130,01 .



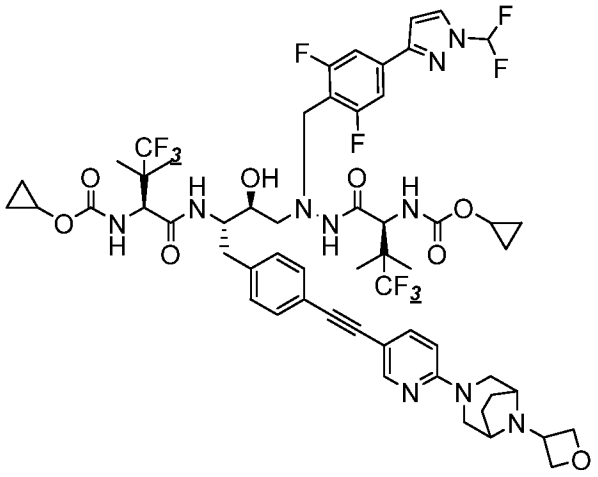
ПРИМЕР 154

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((4-метил-6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (154). Промежуточные соединения: **P7**, **A3 и S46. MC** (ИЭР) m/z 1169,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,64 (s, 0H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,24 (t, J = 7,8 Гц, 4H), 7,11 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,77 (s, 0H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,44 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 3H), 4,12 (d, J = 10,0 Гц, 4H), 3,94 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,38 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 - 2,73 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,07 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,29 (t, J = 7,4 Гц, 0H), 1,20 - 1,10 (m, 10H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,35 , -77,62 , -77,67 , -96,90 (d, J = 59,9 Гц), -115,01 .



ПРИМЕР 155

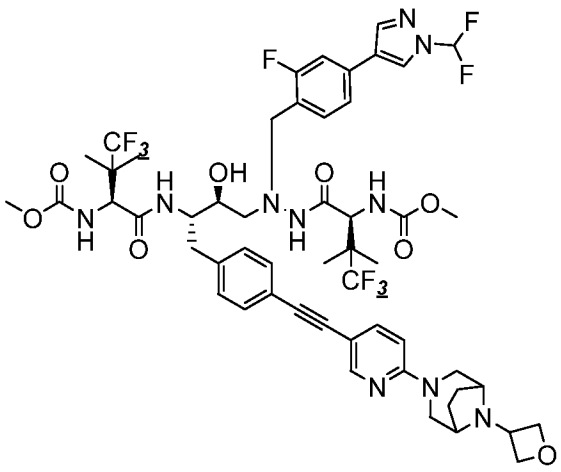
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-метил-6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (155). Промежуточные соединения: **P7**, **A3 и S45. MC** (ИЭР) m/z 1169,7 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,64 (s, 0H), 7,53 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 15,6, 8,1 Гц, 5H), 4,44 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,12 (d, J = 12,6 Гц, 3H), 3,94 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,66 (s, 4H), 2,90 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 2,79 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 2,53 (s, 4H), 2,03 (s, 0H), 1,98 (s, 1H), 1,28 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,17 (s, 5H), 1,15 (s, 4H), 1,12 (s, 4H), 1,03 (s, 4H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,36 , -77,48 , -77,68 , -96,91 (d, J = 59,7 Гц).



ПРИМЕР 156

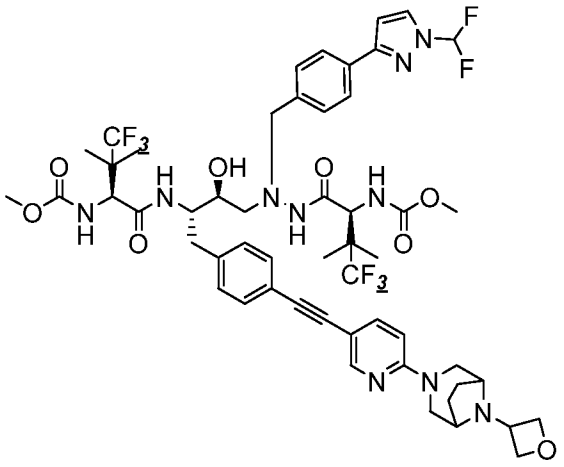
Циклопропил-((2S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-((циклопропоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамидо)-2-гидрокси-4-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)фенил)бутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (156). Промежуточные соединения: **P4**, **A6 и S3. MC** (ИЭР) m/z 1208,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,30 (dd, J = 2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,81 - 7,63 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 6,94 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,85 (t, J

= 8,7 Гц, 2H), 5,05 - 4,90 (m, 3H), 4,48 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,34 (t, J = 12,0 Гц, 3H), 4,24 - 3,84 (m, 7H), 3,75 (s, 1H), 3,01 - 2,66 (m, 5H), 2,22 (dd, J = 12,2, 6,4 Гц, 2H), 2,03 (s, 32H), 1,29 (s, 1H), 1,19 - 1,07 (m, 10H), 1,03 (s, 3H), 1,00 - 0,50 (m, 8H).



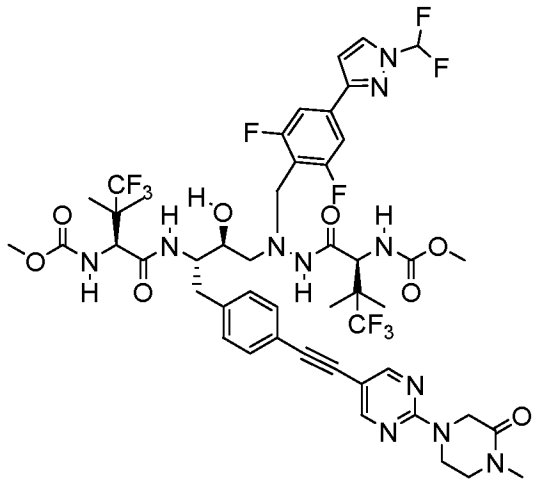
ПРИМЕР 157

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (157). Промежуточные соединения: **P8**, **A3 и S3. MC** (ИЭР) m/z 1138,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,43 (s, 1H), 8,28 - 8,25 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 6H), 7,20 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,90 - 6,81 (m, 1H), 4,94 (dd, J = 8,1, 7,0 Гц, 3H), 4,81 (dd, J = 8,1, 4,9 Гц, 3H), 4,53 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,45 - 4,21 (m, 5H), 4,14 (dd, J = 4,7, 2,4 Гц, 4H), 4,08 - 3,83 (m, 3H), 3,70 (d, J = 24,6 Гц, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 14,1, 1,7 Гц, 3H), 3,29 (p, J = 1,6 Гц, 6H), 2,93 - 2,66 (m, 5H), 2,28 - 2,02 (m, 3H), 1,11 (d, J = 14,3 Гц, 7H), 1,04 (s, 4H), 0,93 (s, 4H).



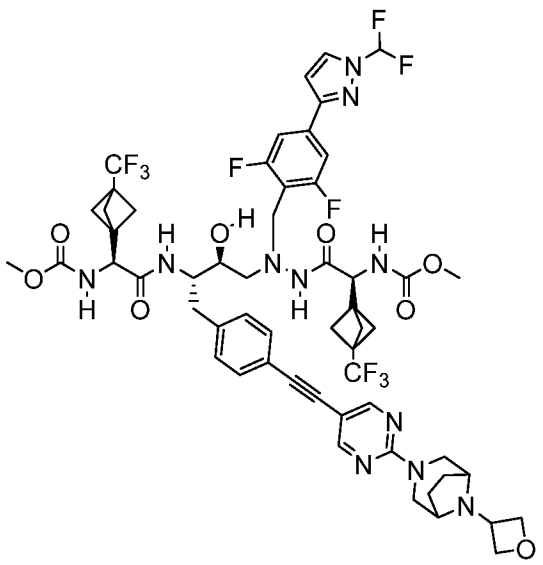
ПРИМЕР 158

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (158). Промежуточные соединения: **P6**, **A3 и S3. MC** (ИЭР) m/z 1120,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (dd, J = 2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,16 - 7,99 (m, 2H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,71 - 7,37 (m, 4H), 7,37 - 7,26 (m, 3H), 7,26 - 7,10 (m, 2H), 6,86 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,69 (dd, J = 9,0, 0,8 Гц, 1H), 4,76 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,58 (t, J = 5,8 Гц, 3H), 4,39 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,01 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,89 (dt, J = 13,1, 4,1 Гц, 4H), 3,85 - 3,74 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 12,0, 2,2 Гц, 3H), 2,98 - 2,60 (m, 4H), 1,96 - 1,86 (m, 3H), 1,69 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 1,11 (d, J = 9,3 Гц, 7H), 1,02 (s, 3H), 1,00 - 0,76 (m, 4H).



ПРИМЕР 159

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (159). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S58. MC** (ИЭР) m/z 1102,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,50 (s, 2H), 8,20 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,55 (t, J = 61,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,35 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 4,15 (d, J = 15,7 Гц, 4H), 3,95 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,03 (d, J = 2,8 Гц, 3H), 2,90 (t, J = 12,3 Гц, 2H), 2,80 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

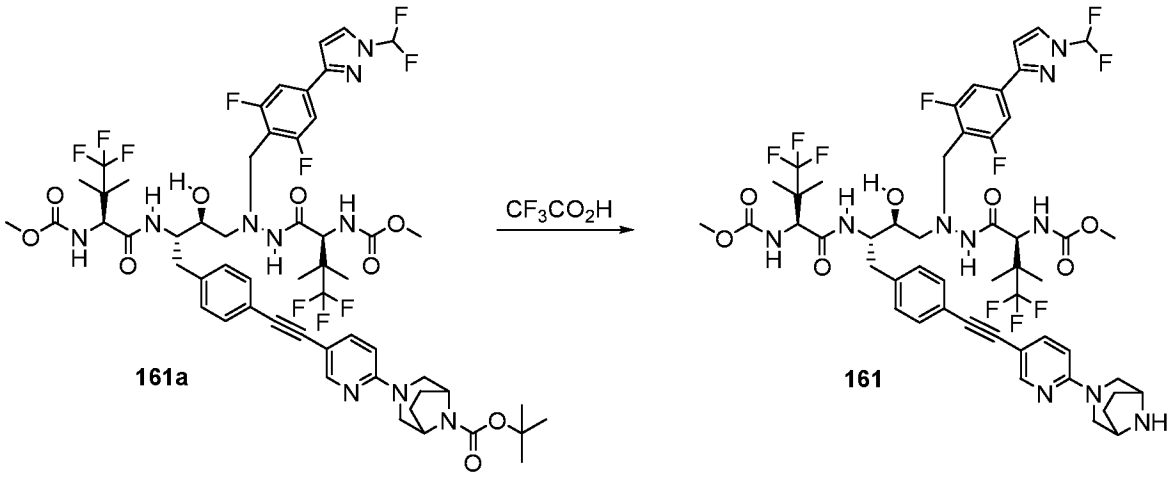


ПРИМЕР 160

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5,14-бис(3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазатетрадекан-14-ил)карбамат (160). Промежуточные соединения: **P4**, **A8 и S7. MC** (ИЭР) m/z 1205,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (s, 2H), 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 60,0, 59,5 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,81 (dd, J = 8,3, 5,1 Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 3H), 4,08 (d, J = 18,2 Гц, 2H), 4,03 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 3,75 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,64 (s,

3H), 3,46 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 3,04 - 2,85 (m, 3H), 2,79 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 2,20 (dd, J = 8,9, 3,9 Гц, 2H), 2,01 (dd, J = 12,2, 6,9 Гц, 2H), 1,86 - 1,65 (m, 12H).

ПРИМЕР 161

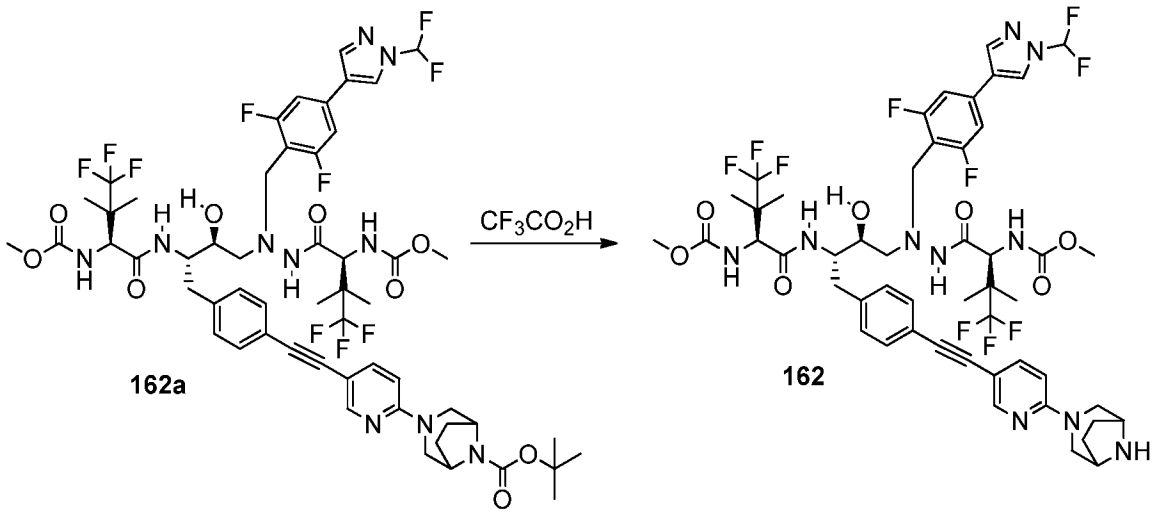


***Трет*-бутил-3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)гидразинил)-3-гидрокси-2-((S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутанамидо)бутил)фенил)этинил)пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (161a)**. МС (ИЭР) m/z 1200,0 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,27 - 8,14 (m, 2H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 59,7 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 7,35 (d, J = 7,9 Гц, 3H), 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 7,15 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 11,9 Гц, 4H), 4,30 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 13,3 Гц, 3H), 4,02 - 3,87 (m, 4H), 3,67 (d, J = 10,7 Гц, 10H), 3,28 - 3,18 (m, 3H), 3,03 - 2,85 (m, 4H), 2,82 - 2,69 (m, 1H), 2,00 (dd, J = 9,0, 4,0 Гц, 3H), 1,81 (d, J = 7,7 Гц, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

Метил-((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата 2,2,2-трифторацетат (161). Раствор соединения **161a** (57,8 мг, 0,040 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,150 мл, 1,96 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, и полученный продукт лиофилизировали с получением

соединения **161**. МС (ИЭР) m/z 1200,0 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,32 - 8,26 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,71 - 7,36 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,82 (t, J = 9,9 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 4H), 4,16 (d, J = 28,1 Гц, 4H), 3,94 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 11,1 Гц, 8H), 3,26 - 3,17 (m, 3H), 2,99 - 2,69 (m, 5H), 2,19 - 1,96 (m, 5H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

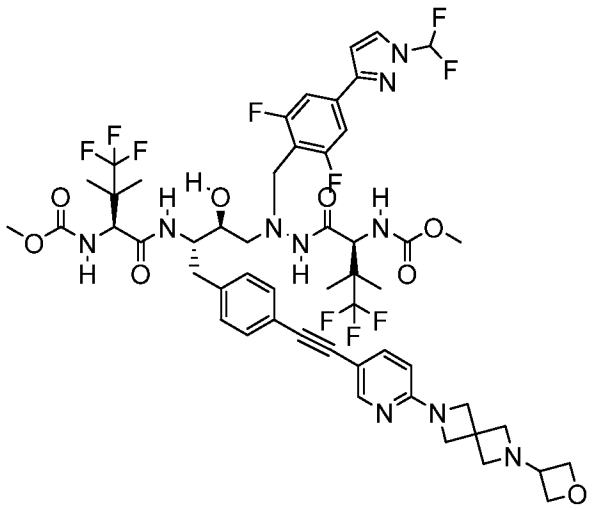
ПРИМЕР 162



Синтез *трет*-бутил-3-(5-((4-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутаноил)гидразинил)-3-гидрокси-2-((S)-4,4,4-трифтор-2-((метоксикарбонил)амино)-3,3-диметилбутанамидо)бутил)фенил)этинил)пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (162a). Промежуточные соединения: **P7**, **A3** и **S16**. МС (ИЭР) m/z 1199,4 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 3H), 7,89 (dd, J = 9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,69 - 7,32 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 4H), 7,14 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 4,43 (d, J = 4,2 Гц, 3H), 4,36 - 4,23 (m, 1H), 4,23 - 4,00 (m, 2H), 3,97 - 3,82 (m, 3H), 3,67 (d, J = 9,7 Гц, 5H), 3,28 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 3,00 - 2,70 (m, 4H), 2,08 - 1,91 (m, 2H), 1,82 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,23 - 1,08 (m, 9H), 1,03 (s, 3H).

Метил-((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-

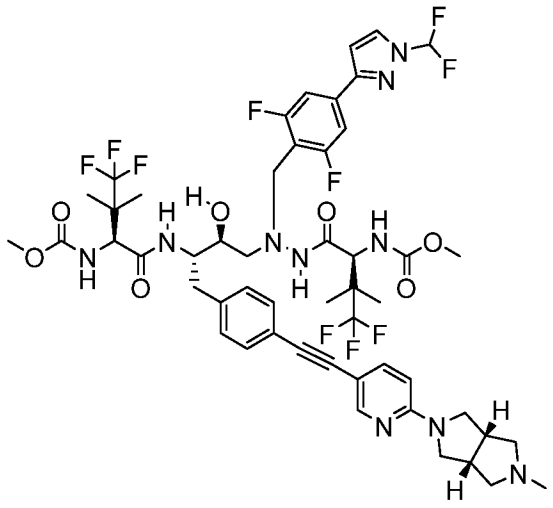
ил)этинил)бензил)-11-(4-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Указанное в заголовке соединение **162** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **161**, но с применением соединения **162a**. МС (ИЭР) m/z 1099,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,45 (s, 1H), 8,18 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 14,9, 8,2 Гц, 4H), 6,73 (t, J = 9,6 Гц, 2H), 4,34 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 4H), 4,13 - 3,91 (m, 4H), 3,83 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,58 (d, J = 10,5 Гц, 7H), 3,14 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 2,75 (dd, J = 47,8, 9,1 Гц, 4H), 2,12 - 1,85 (m, 3H), 1,16 - 0,97 (m, 9H), 0,94 (s, 3H).



ПРИМЕР 163

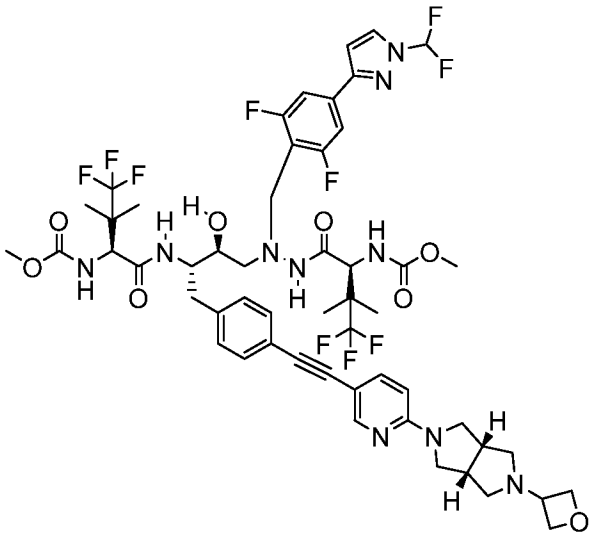
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(6-(оксетан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (163). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S17. МС** (ИЭР) m/z 1141,7 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 - 8,03 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 59,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,50 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 1H), 4,49 - 4,34 (m, 6H), 4,28 (s, 4H), 4,21 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,05 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,85 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,88 -

2,74 (m, 3H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



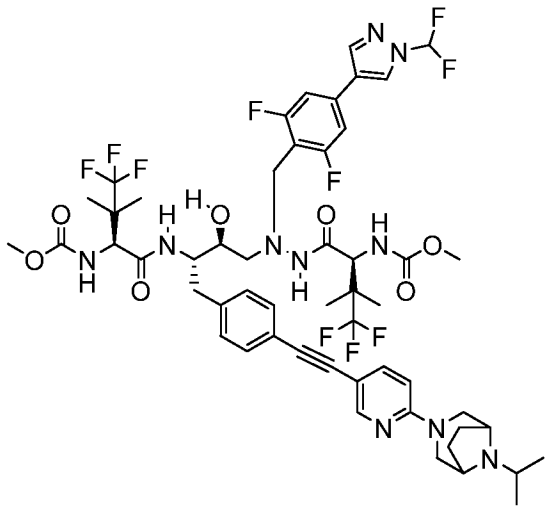
ПРИМЕР 164

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((3aR,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (164). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S18. MC** (ИЭР) m/z 1114,3 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,19 - 8,05 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 59,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,05 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,85 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,65 (s, 1H), 3,58 (d, J = 10,7 Гц, 6H), 3,36 (d, J = 14,9 Гц, 2H), 2,84 (dd, J = 18,9, 9,2 Гц, 5H), 2,70 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 1,06 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 165

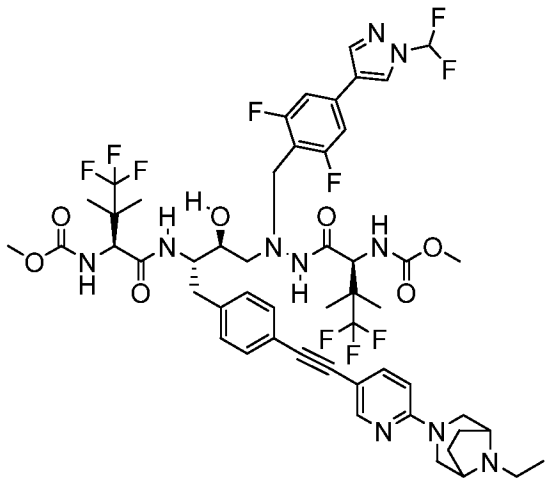
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((3aR,6aS)-5-(оксетан-3-ил)гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (165). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S19. MC** (ИЭР) m/z 1156,2 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,09 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 59,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,25 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,81 - 6,67 (m, 2H), 4,63 (dd, J = 8,3, 5,1 Гц, 2H), 4,46 - 4,30 (m, 2H), 4,21 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,05 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 3,85 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,64 (d, J = 4,3 Гц, 6H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,87 - 2,62 (m, 4H), 1,06 (d, J = 6,2 Гц, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 166

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-8-(4-((6-(8-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (166).

Промежуточные соединения: **P7**, **A3 и S22. МС** (ИЭР) m/z 1142,5 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,67 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 0H), 7,41 (s, 0H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 13,7, 8,3 Гц, 3H), 6,73 (dd, J = 18,5, 9,6 Гц, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Гц, 3H), 4,30 - 4,15 (m, 3H), 4,13 - 3,94 (m, 3H), 3,84 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,58 (d, J = 10,5 Гц, 6H), 3,17 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 2,91 - 2,64 (m, 3H), 2,14 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 1,95 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,12 - 0,97 (m, 9H), 0,94 (s, 3H).

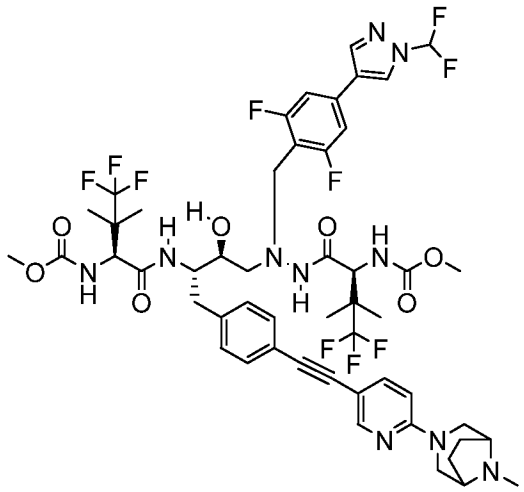


ПРИМЕР 167

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-8-(4-((6-(8-этил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (167).

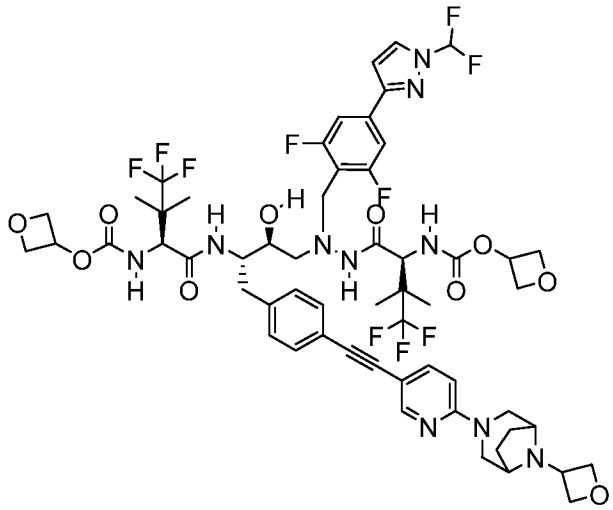
Промежуточные соединения: **P7**, **A3 и S21. МС** (ИЭР) m/z 1128,6 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 21,7 Гц, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 13,9, 8,2 Гц, 4H), 6,73 (dd, J = 18,8, 9,5 Гц, 2H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 3H), 4,13 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 4,02 (d, J

= 12,6 Гц, 2H), 3,84 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,58 (d, J = 10,5 Гц, 7H), 3,09 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 2,92 - 2,72 (m, 3H), 2,72 - 2,61 (m, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 2H), 1,96 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 1,32 (t, J = 7,3 Гц, 3H), 1,11 - 0,98 (m, 9H), 0,94 (s, 3H).



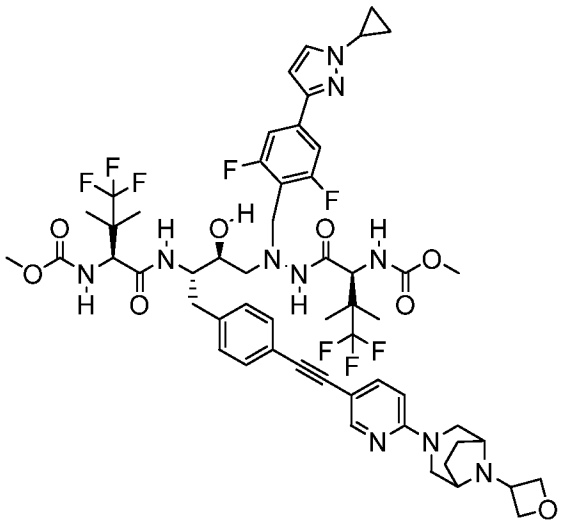
ПРИМЕР 168

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (168). Промежуточные соединения: **P7**, **A3 и S20. MC** (ИЭР) m/z 1113,4 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,45 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 1H), 8,08 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 14,5, 8,2 Гц, 5H), 6,74 (dd, J = 15,5, 9,4 Гц, 2H), 4,34 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,24 (dd, J = 17,7, 11,9 Гц, 3H), 4,02 (d, J = 13,4 Гц, 4H), 3,83 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,58 (d, J = 10,4 Гц, 7H), 3,16 (s, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 0H), 2,85 - 2,58 (m, 6H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 2H), 1,13 - 0,96 (m, 9H), 0,94 (s, 3H).



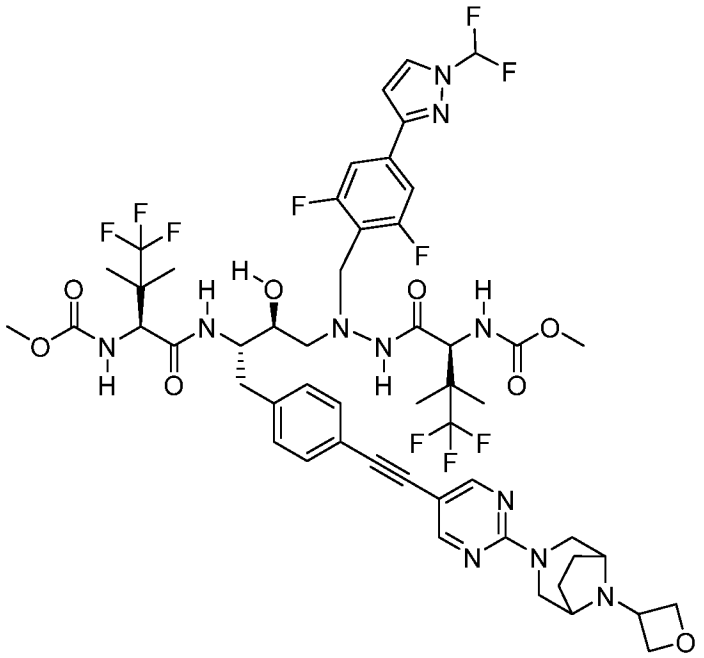
ПРИМЕР 169

Оксетан-3-ил-((2S)-1-(2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((2S,3S)-2-гидрокси-4-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)фенил)-3-((S)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-2-(((оксетан-3-илокси)карбонил)амино)бутанамидо)бутил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (169). Промежуточные соединения: **P4**, **A4 и S3. MC** (ИЭР) m/z 1239,3 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (t, J = 59,9 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 6,85 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,29 (dp, J = 17,2, 5,7 Гц, 2H), 4,76 - 4,73 (m, 4H), 4,67 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,56 (ddd, J = 10,3, 7,3, 5,4 Гц, 2H), 4,52 - 4,42 (m, 4H), 4,32 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,90 - 3,76 (m, 3H), 3,77 - 3,60 (m, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 2H), 2,89 - 2,75 (m, 3H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).



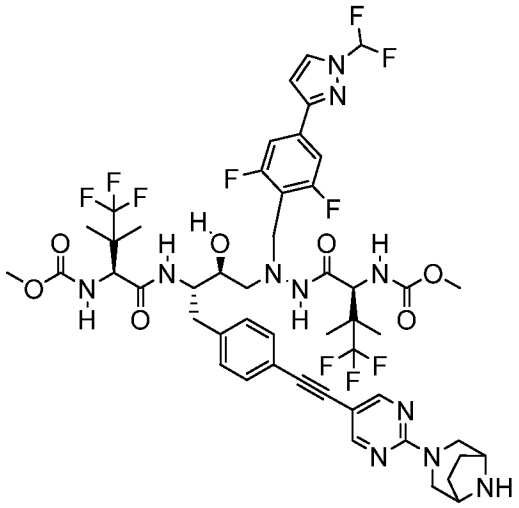
ПРИМЕР 170

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (170). Промежуточные соединения: **P13**, **A3 и S3. MC** (ИЭР) m/z 1146,0 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,18 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,70 (td, J = 4,9, 4,4, 2,3 Гц, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 4H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,16 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,96 (dd, J = 8,2, 7,0 Гц, 2H), 4,81 (dd, J = 8,3, 5,1 Гц, 2H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 4H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,95 - 2,70 (m, 4H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 1,22 - 1,04 (m, 13H), 1,02 (s, 3H).



ПРИМЕР 171

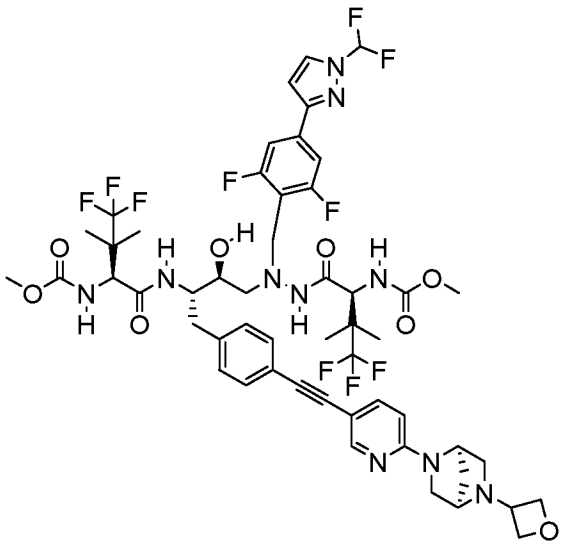
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (171). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S7. MC** (ИЭР) m/z 1156,4 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,43 (s, 2H), 8,08 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 59,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,25 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,72 (dd, J = 8,2, 4,9 Гц, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,69 - 3,62 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,41 - 3,28 (m, 2H), 2,87 - 2,75 (m, 3H), 2,68 (dd, J = 12,6, 9,1 Гц, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,95 - 1,83 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 172

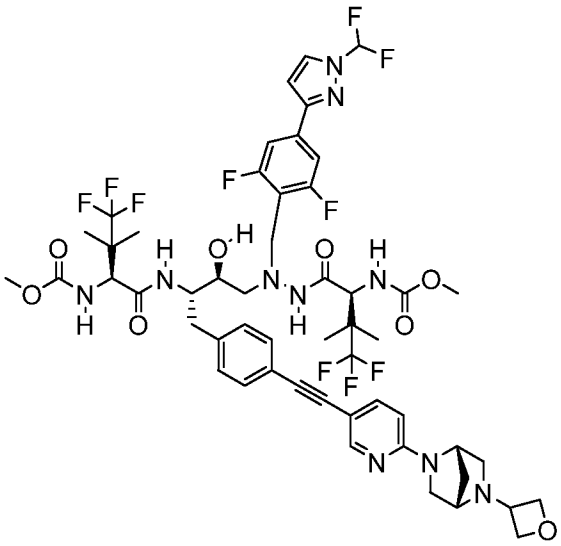
Метил-((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (172).

Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S36. МС** (ИЭР) m/z 1100,4 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,41 (s, 2H), 8,08 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 59,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,25 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 2H), 4,35 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 5H), 3,85 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,69 - 3,62 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 2,87 - 2,61 (m, 4H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).



ПРИМЕР 173

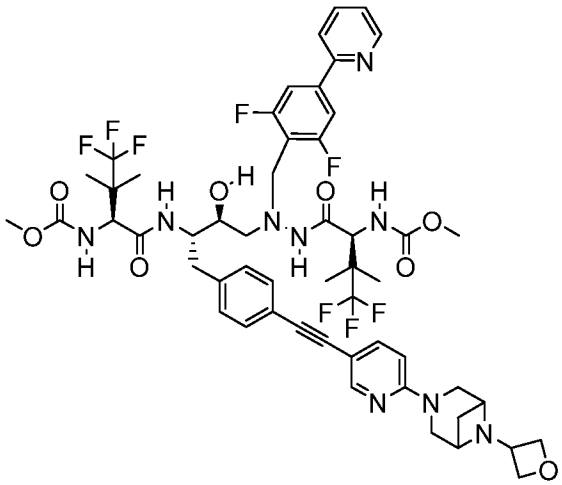
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (173). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S6. MC** (ИЭР) m/z 1141,5 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 - 8,23 (m, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,07 - 5,01 (m, 1H), 4,72 - 4,68 (m, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 4,52 - 4,49 (m, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,30 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,94 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,93 - 2,82 (m, 3H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,33 (s, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



ПРИМЕР 174

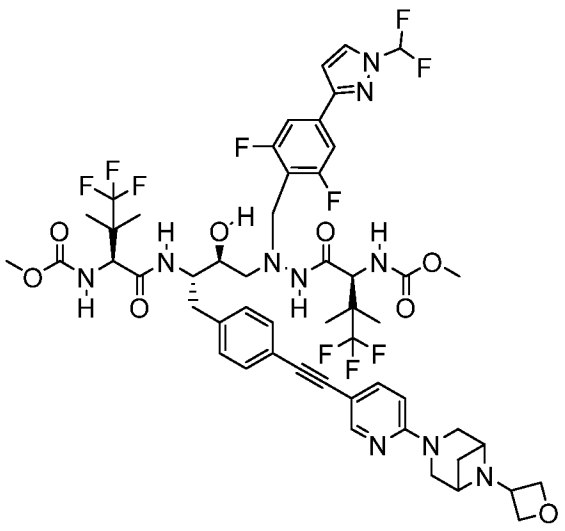
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-((1S,4S)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (174). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S30. MC** (ИЭР) m/z 1141,6 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,25 (dd, J = 2,2, 0,8 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Гц,

1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,53 (t, J = 59,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,70 (dd, J = 8,4, 4,5 Гц, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,44 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 3,94 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,79 (dd, J = 11,9, 2,2 Гц, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,94 - 2,73 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



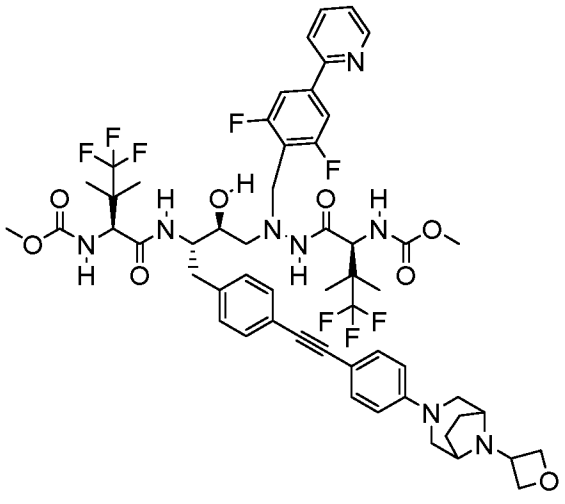
ПРИМЕР 175

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (175). Промежуточные соединения: **P28**, **A3 и S4. MC** (ИЭР) m/z 1102,4 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,66 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,03 - 7,88 (m, 2H), 7,74 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,46 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,97 (s, 3H), 4,62 (dd, J = 8,1, 4,1 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,26 - 4,07 (m, 4H), 3,98 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,99 - 2,85 (m, 3H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,11 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



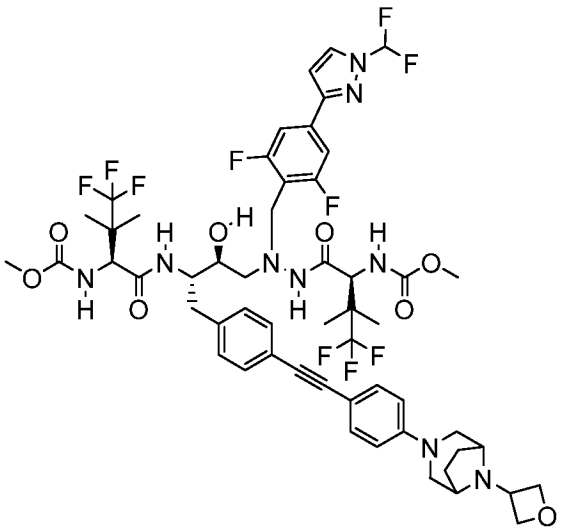
ПРИМЕР 176

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (176). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S4. MC** (ИЭР) m/z 1141,8 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,33 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 59,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,09 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,07 - 4,91 (m, 3H), 4,61 (dd, J = 8,2, 4,1 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 3H), 3,95 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,95 - 2,70 (m, 4H), 2,10 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 177

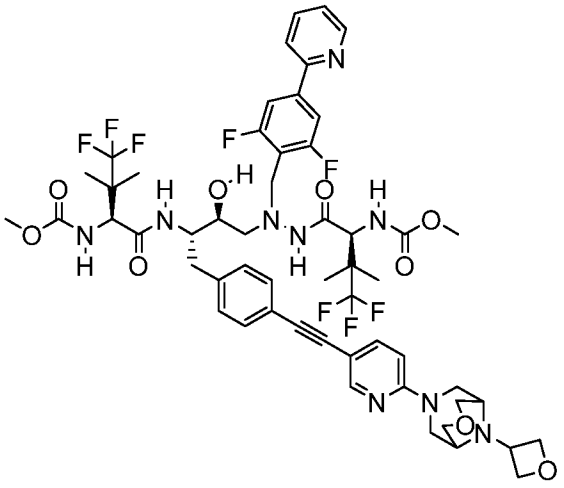
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((4-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (177). Промежуточные соединения: **P28**, **A3 и S3. MC** (ИЭР) m/z 1115,9 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,69 - 8,60 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,94 (q, J = 7,9 Гц, 2H), 7,60 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,17 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,79 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 5,01 - 4,92 (m, 3H), 4,84 - 4,76 (m, 2H), 4,44 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,31 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 4H), 3,97 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,93 - 2,84 (m, 3H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,21 (q, J = 11,1, 10,5 Гц, 4H), 1,27 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,39 , -77,73 , -77,85 , -114,65 .



ПРИМЕР 178

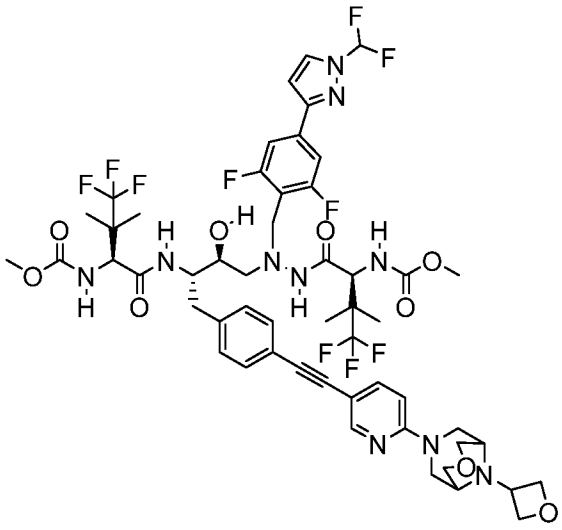
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((4-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (178). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S3. MC** (ИЭР) m/z 1154,4 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,07 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,36

(d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,11 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 3H), 4,86 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 4,72 - 4,64 (m, 2H), 4,35 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 4,11 - 3,95 (m, 3H), 3,85 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,85 - 2,63 (m, 4H), 2,18 - 1,99 (m, 4H), 1,22 - 1,18 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,40 , -77,49 , -77,73 , -96,96 (dd, J = 60,0, 18,7 Гц), -114,92 .



ПРИМЕР 179

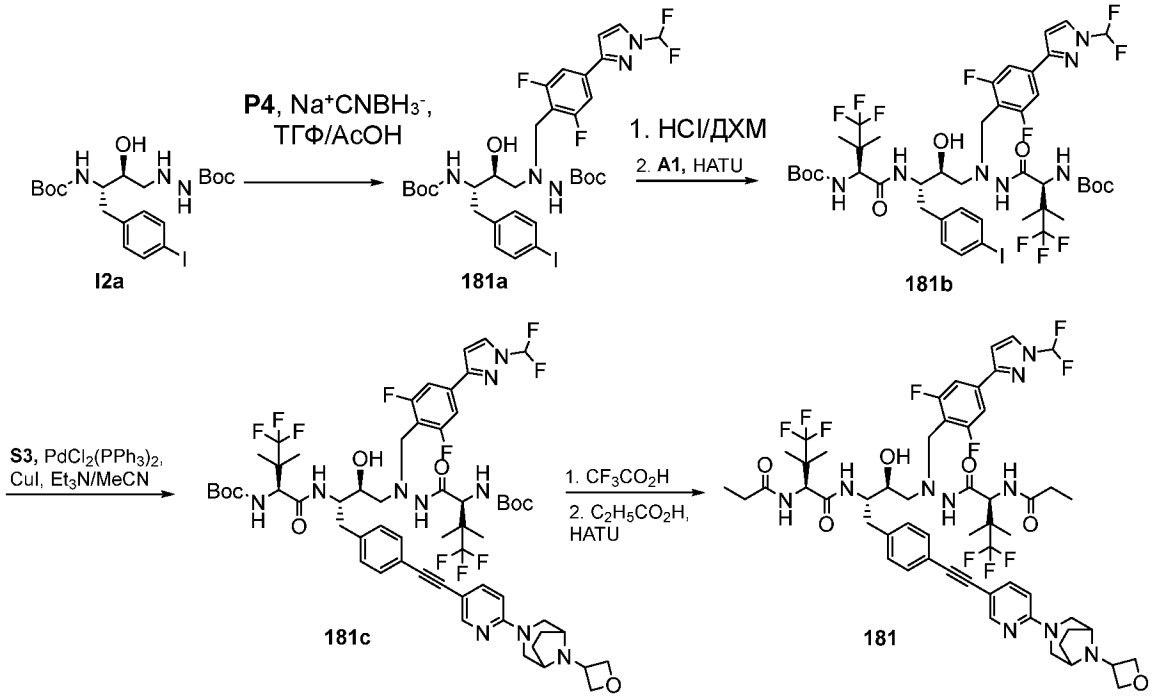
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(9-(оксетан-3-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (179). Промежуточные соединения: **P28**, **A3 и S1. МС** (ИЭР) m/z 1133,1 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,66 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,21 - 8,10 (m, 2H), 8,02 - 7,82 (m, 3H), 7,60 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,46 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,82 - 4,76 (m, 2H), 4,66 - 4,58 (m, 2H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 4,13 - 3,89 (m, 7H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,68 - 3,65 (m, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,18 - 3,08 (m, 2H), 3,00 - 2,84 (m, 3H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,37 , -77,71 , -77,99 , -114,58 .



ПРИМЕР 180

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(9-(оксетан-3-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (180). Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S1. MC** (ИЭР) m/z 1171,8 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 - 8,13 (m, 2H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 59,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 4,74 - 4,67 (m, 1H), 4,62 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,21 - 4,00 (m, 6H), 3,99 - 3,89 (m, 3H), 3,78 - 3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,12 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 2,98 - 2,72 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,38 , -77,71 , -77,85 , -96,97 (dd, J = 59,7, 19,1 Гц), -114,93.

ПРИМЕР 181



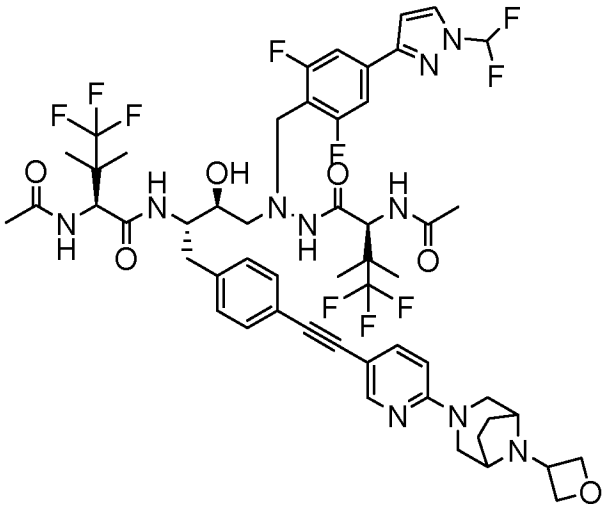
Синтез *трет*-бутил-2-((2S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-гидрокси-4-(4-иодфенил)бутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразин-1-карбоксилата (181a). Указанное в заголовке соединение **181a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **1a**, но с применением соединений **I2a** и **P4**. МС (ИЭР) m/z 764,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,53 (t, J = 59,8 Гц, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,03 (d, J = 26,8 Гц, 2H), 3,70 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,57 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 2,79 (tdd, J = 20,0, 11,2, 6,9 Гц, 2H), 1,37 (s, 8H), 1,31 (s, 7H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -96,90 (d, J = 59,8 Гц), -115,32.

Синтез *трет*-бутил-((6S,11S,12S,15S)-9-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-17,17,17-трифтор-11-гидрокси-12-(4-иодбензил)-2,2,16,16-тетраметил-4,7,14-триоксо-6-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-3-окса-5,8,9,13-тетраазагептадекан-15-ил)карбамата (181b). Указанное в заголовке соединение **181b** получали согласно способу, приведенному для синтеза промежуточного соединения **I2**, но с применением соединений **181a** и **A1**. МС (ИЭР) m/z 1098,6 $[M+H]^+$.

Синтез *трет*-бутил-((6S,11S,12S,15S)-9-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-17,17,17-трифтор-11-гидрокси-2,2,16,16-тетраметил-12-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-

4,7,14-триоксо-6-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-3-окса-5,8,9,13-тетраазагептадекан-15-ил)карбамата (181c) Указанное в заголовке соединение **181c** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **133**, но с применением соединений **181b** и **S3**. МС (ИЭР) m/z 1239,9 $[M+H]^+$.

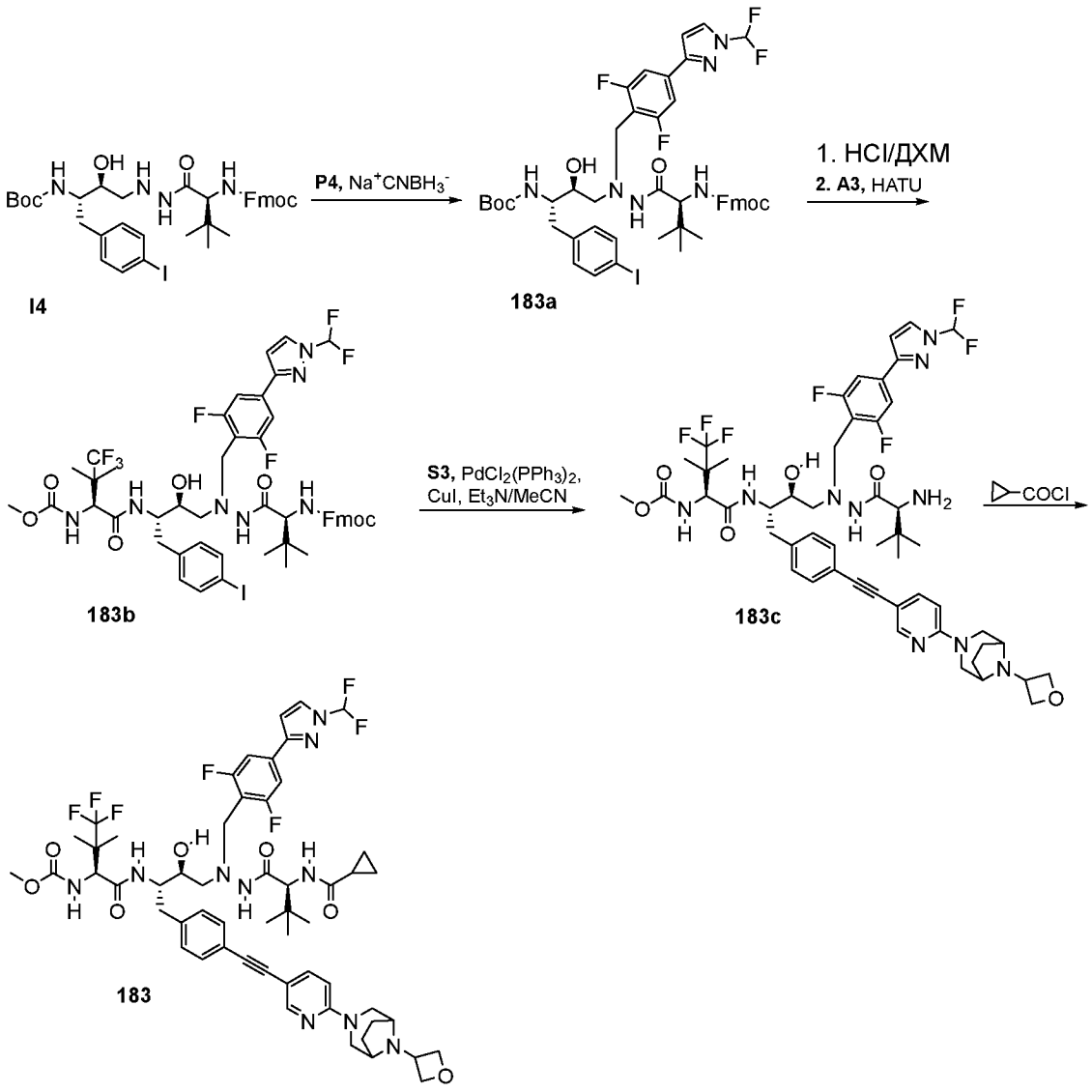
(2S)-N-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((S)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-2-пропионамидобутаноил)гидразинил)-3-гидрокси-1-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)фенил)бутан-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-2-пропионамидобутанамид (181). К раствору соединения **181c** (355 мг, 0,29 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл), полученную смесь перемешивали, и через 18 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученное неочищенное вещество растворяли в ДМФА (3 мл) и HATU (35,28 мг, 0,16 ммоль), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,74 ммоль), а затем пропионовую кислоту (0,01 мл, 0,16 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением соединения **181**. МС (ИЭР) m/z 1152,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (dd, J = 2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,74 - 7,37 (m, 4H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,95 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,70 (dd, J = 9,1, 0,8 Гц, 1H), 4,83 - 4,71 (m, 3H), 4,66 (s, 1H), 4,59 (dd, J = 6,3, 5,4 Гц, 3H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 4,00 - 3,84 (m, 4H), 3,84 - 3,70 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 12,0, 2,2 Гц, 3H), 2,95 - 2,71 (m, 4H), 2,21 (ttd, J = 7,5, 5,0, 2,3 Гц, 4H), 1,97 - 1,90 (m, 2H), 1,70 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 1,18 (d, J = 9,3 Гц, 7H), 1,16 - 1,00 (m, 13H).



ПРИМЕР 182

(2S)-2-ацетамидо-N-((2S,3S)-4-(2-((S)-2-ацетамидо-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутаноил)-1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-3-гидрокси-1-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)фенил)бутан-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамид (182). Указанное в заголовке соединение **182** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **181**, но с применением Промежуточных соединений: **P4**, **A1, S3** и уксусной кислоты. МС (ИЭР) m/z 1123,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (dd, J = 2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,72 - 7,35 (m, 4H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,69 (dd, J = 9,0, 0,8 Гц, 1H), 4,76 (dd, J = 12,8, 6,4 Гц, 3H), 4,63 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 4,57 (dd, J = 6,3, 5,4 Гц, 3H), 4,15 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 3,98 - 3,65 (m, 5H), 3,11 (dd, J = 12,0, 2,2 Гц, 3H), 2,98 - 2,67 (m, 4H), 2,13 (d, J = 10,3 Гц, 0H), 1,98 - 1,83 (m, 9H), 1,68 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 1,17 (d, J = 6,2 Гц, 6H), 1,12 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,88 (d, J = 6,7 Гц, 0H).

ПРИМЕР 183



Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-гидрокси-4-(4-иодфенил)бутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (183a)

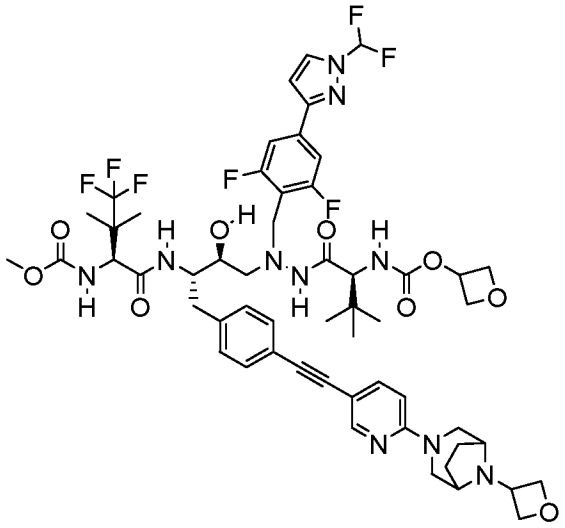
Указанное в заголовке соединение **183a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **133a**, но с применением соединений **I4** и **P4**. МС (ИЭР) m/z 999,3 $[M+H]^+$.

Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-8-(4-иодбензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-

ил)карбамата (183b) Указанное в заголовке соединение **183b** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **133b**, но с применением соединений **4a** и **A3**. МС (ИЭР) m/z 1124,6 $[M+H]^+$.

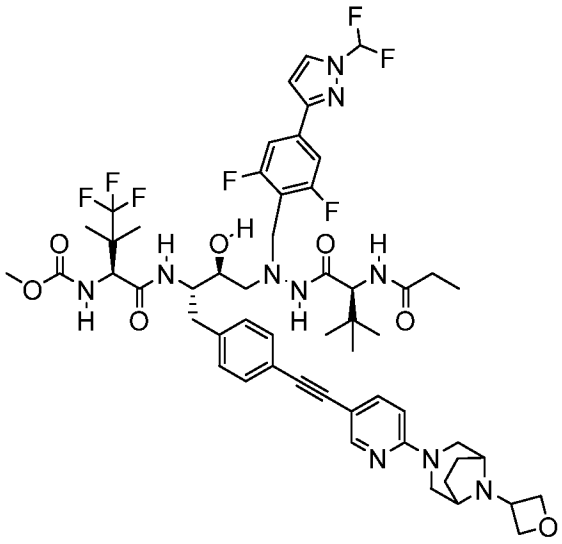
Синтез метил-((2S)-1-(((2S,3S)-4-(2-((S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил)-1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-3-гидрокси-1-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)фенил)бутан-2-ил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (183c) Указанное в заголовке соединение **183c** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **133**, но с применением соединений **183b** и **S3**. МС (ИЭР) m/z 1043,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 (dd, J = 2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 2H), 7,75 - 7,65 (m, 1H), 7,53 (d, J = 59,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 9,0, 0,9 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,99 - 4,93 (m, 3H), 4,84 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 4,82 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 3H), 4,26 - 4,06 (m, 5H), 3,81 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 3H), 2,97 - 2,76 (m, 4H), 2,28 - 2,19 (m, 2H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 (s, 9H).

Синтез метил-((2S)-1-(((2S,3S)-4-(2-((S)-2-(циклопропанкарбоксамидо)-3,3-диметилбутаноил)-1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-3-гидрокси-1-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)фенил)бутан-2-ил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (183) К раствору соединения **183c** (45 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли Et_3N (0,03 мл, 0,23 ммоль) при 5 °C, после чего добавляли циклопропанкарбонилхлорид (3,54 мкл, 0,39 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего разбавляли посредством MeOH, концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением соединения **183**. МС (ИЭР) m/z 1111,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,35 - 8,26 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,53 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5,03 - 4,94 (m, 2H), 4,84 - 4,77 (m, 3H), 4,44 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,21 - 4,06 (m, 5H), 3,96 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 2,91 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,74 - 1,67 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,75 (dd, J = 8,2, 3,6 Гц, 2H).



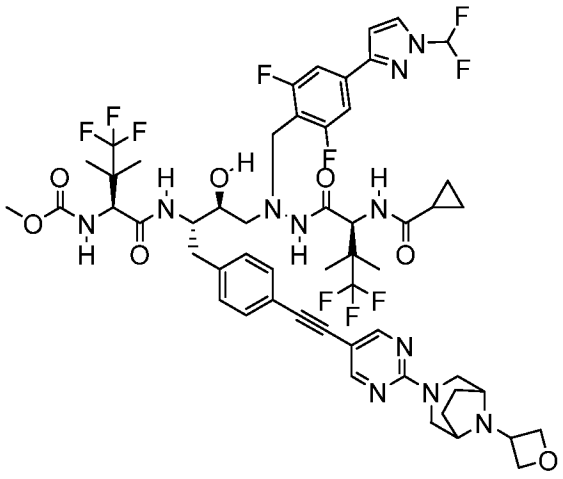
ПРИМЕР 184

Метил-((2S)-1-(((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((S)-3,3-диметил-2-(((оксетан-3-илокси)карбонил)амино)бутаноил)гидразинил)-3-гидрокси-1-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)фенил)бутан-2-ил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **P4**, **A3, S3** и 4-нитрофенилоксетан-3-илкарбонат. **MC** (ИЭР) m/z 1143,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,25 - 8,19 (m, 1H), 8,09 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,44 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,9 Гц, 3H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 6,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 4,76 - 4,68 (m, 2H), 4,51 (dt, J = 23,0, 6,4 Гц, 2H), 4,31 - 4,22 (m, 2H), 4,12 - 3,99 (m, 5H), 3,87 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 2,89 - 2,60 (m, 5H), 2,18 - 2,10 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 2H), 1,24 - 1,17 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,78 (s, 9H).



ПРИМЕР 185

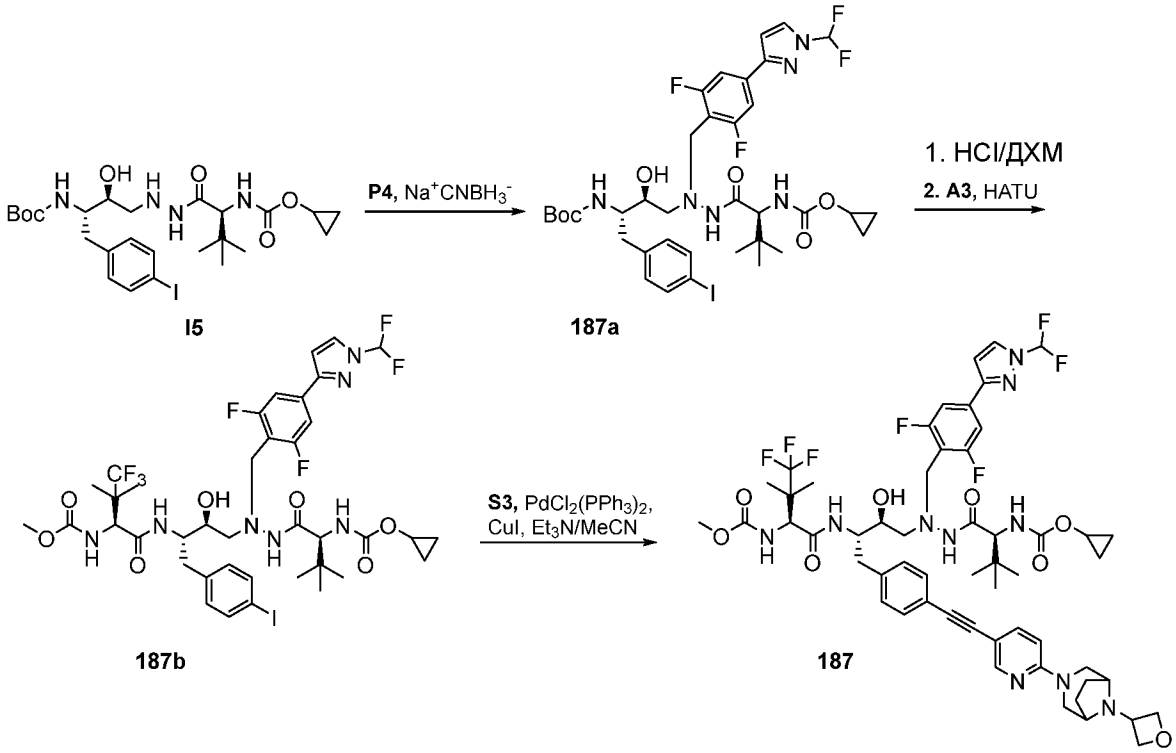
Метил-((2S)-1-(((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((S)-3,3-диметил-2-пропионамидобутаноил)гидразинил)-3-гидрокси-1-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)фенил)бутан-2-ил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **P4**, **A3, S3** и пропионилхлорид МС (ИЭР) m/z 1099,6 M+H] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 - 8,18 (m, 1H), 8,08 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 59,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,84 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,69 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,87 (dd, J = 8,1, 6,9 Гц, 2H), 4,73 - 4,69 (m, 2H), 4,36 - 4,31 (m, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 3H), 4,09 - 4,02 (m, 4H), 4,01 - 3,96 (m, 1H), 3,86 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 2,84 - 2,64 (m, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,03 - 0,97 (m, 6H), 0,77 (s, 9H).



ПРИМЕР 186

Метил-((2S)-1-(((2S,3S)-4-(2-((S)-2-(циклопропанкарбоксамидо)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутаноил)-1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил) гидразинил)-3-гидрокси-1-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)фенил)бутан-2-ил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (186). Промежуточные соединения: **P4**, **A3, S7** и циклопропанкарбоновая кислота. МС (ИЭР) m/z 1167,0 M+H] $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 2H), 8,22 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 59,9 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,82 - 4,77 (m, 2H), 4,75 (s, 1H), 4,65 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 4H), 3,92 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,45 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 2,97 - 2,82 (m, 3H), 2,81 - 2,69 (m, 1H), 2,27 - 2,10 (m, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 1H), 0,87 - 0,70 (m, 3H).

ПРИМЕР 187



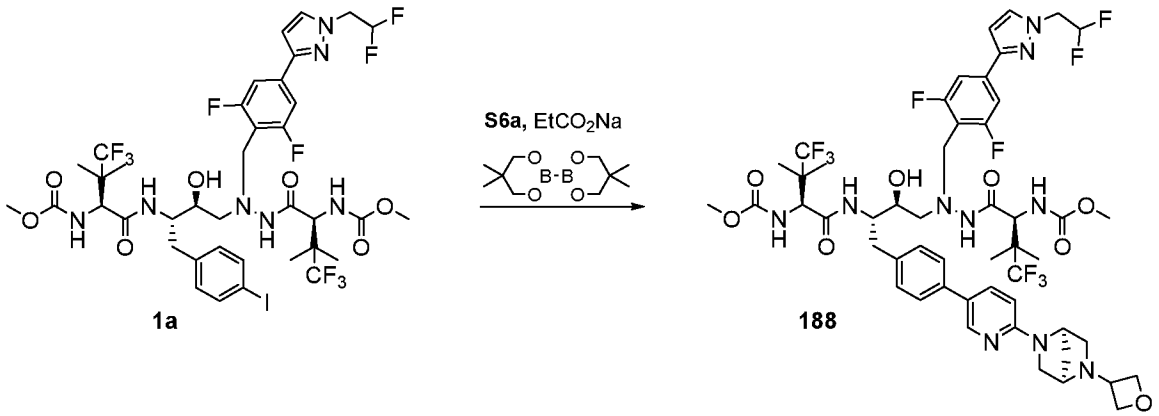
Синтез циклопропил-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-гидрокси-4-(4-иодфенил)бутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (187a). Указанное в заголовке соединение **187a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **133a**, но с применением соединений **I5** и **P4**. МС (ИЭР) m/z 861,1 $[M+H]^+$.

Синтез циклопропил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-8-(4-иодбензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата (187b). Указанное в заголовке соединение **187b** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **133b**, но с применением соединения **5a**. МС (ИЭР) m/z 986,5 $[M+H]^+$.

Синтез циклопропил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата (187). Указанное в заголовке соединение **187** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **133**, но с применением соединений **187b** и **S3**. МС (ИЭР) m/z

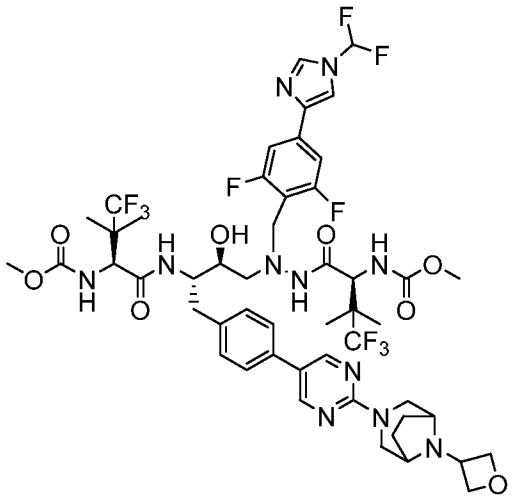
1127,4 [M+H] $^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,33 - 8,25 (m, 1H), 8,18 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,74 - 7,66 (m, 1H), 7,53 (d, J = 59,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,2 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 4,23 - 4,06 (m, 4H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,40 - 3,33 (m, 2H), 2,97 - 2,73 (m, 3H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 1,16 - 1,12 (m, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,68 - 0,58 (m, 4H).

ПРИМЕР 188



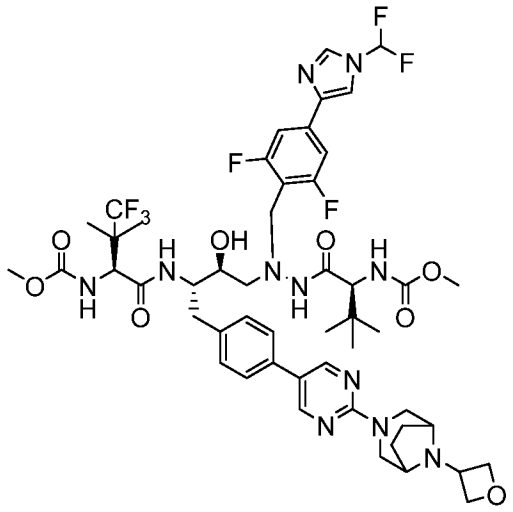
Синтез метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата (188) Суспензию соединения **S6a** (59,8 мг, 0,167 ммоль), бис(неопентилгликолято)дибора (38 мг, 0,168 ммоль), пропионата калия (44,5 мг, 0,397 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,8 мг, 0,004 ммоль) в 2-MeTHF (1 мл) дегазировали аргоном в течение 15 мин, после чего нагревали при 90 °C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего добавляли 1 М фосфат калия в H_2O (0,39 мл), и полученную смесь дегазировали в течение 5 мин. Добавляли $Pd(tBu_2PPh)_2Cl_2$ (4,5 мг, 0,007 ммоль) и соединение **1a** (100 мг, 0,1 ммоль) в 2-MeTHF (1 мл), и полученную смесь дегазировали в течение еще 5 мин. Смесь нагревали при 65 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли посредством EtOAc и промывали солевым раствором. Отделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, остаток очищали с помощью ВЭЖХ, и полученный продукт лиофилизировали с получением соединения **188**. МС (ИЭР) m/z 1131,2 [M+H] $^+$.

^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,32 - 5,96 (m, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,61 (dd, J = 8,2, 4,7 Гц, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 3H), 4,45 (dd, J = 14,2, 4,8 Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,21 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,84 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,54 (s, 4H), 3,47 (s, 3H), 2,92 - 2,73 (m, 4H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 1,05 (d, J = 4,5 Гц, 7H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).



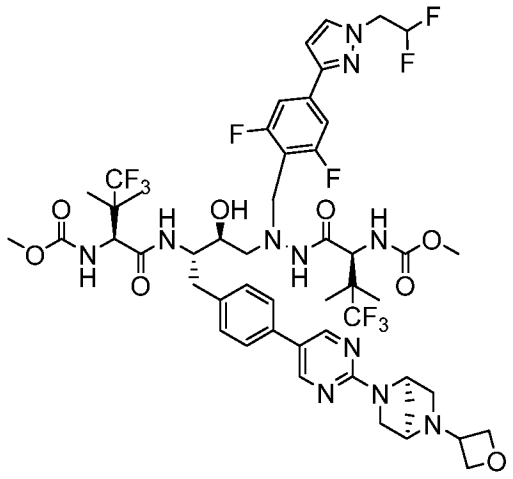
ПРИМЕР 189

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (189). Промежуточные соединения: **I2**, **P1** и **S7a. МС** (ИЭР) m/z 1132,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (s, 2H), 8,19 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (t, J = 60,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,17 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 9,9 Гц, 0H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,83 (dd, J = 8,3, 5,3 Гц, 2H), 4,47 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 4,39 - 4,23 (m, 1H), 4,13 (d, J = 13,3 Гц, 5H), 3,93 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 3,03 - 2,73 (m, 4H), 2,29 - 2,11 (m, 2H), 2,01 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 1,14 (d, J = 5,2 Гц, 6H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



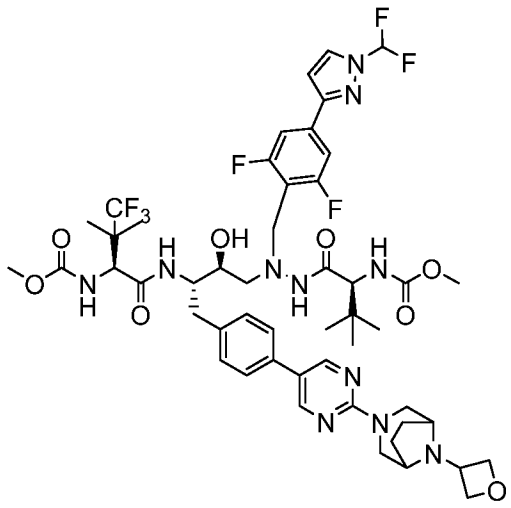
ПРИМЕР 190

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (190). Промежуточные соединения: **I3**, **P1** и **S7a. MC** (ИЭР) m/z 1079,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 2H), 8,20 - 8,03 (m, 2H), 7,92 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 59,9 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 9,9, 8,2 Гц, 4H), 7,22 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,79 (d, J = 10,0 Гц, 0H), 4,87 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,75 - 4,63 (m, 2H), 4,54 - 4,34 (m, 1H), 4,11 - 3,95 (m, 3H), 3,86 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,37 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 2,83 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 2,71 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,92 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,00 (s, 3H), 0,75 (s, 8H).



ПРИМЕР 191

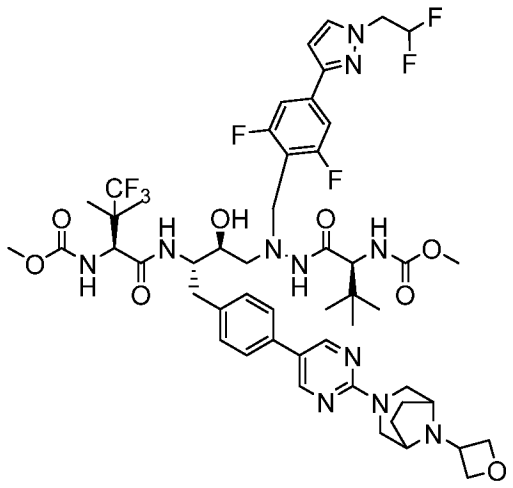
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(2-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-5-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. (191) Промежуточные соединения: **I2**, **P10** и **S6a. MC** (ИЭР) m/z 1132,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,64 (s, 2H), 8,14 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Гц, 0H), 7,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,55 (dt, J = 15,4, 7,4 Гц, 1H), 7,50 - 7,21 (m, 6H), 7,09 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,21 (tt, J = 55,3, 3,9 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,02 - 4,89 (m, 2H), 4,73 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,59 (td, J = 14,1, 13,7, 6,4 Гц, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,46 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,87 - 3,69 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,97 - 2,84 (m, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,34 (s, 2H), 1,44 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 1,29 (s, 2H), 1,26 (s, 2H), 1,14 (d, J = 4,9 Гц, 6H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).



ПРИМЕР 192

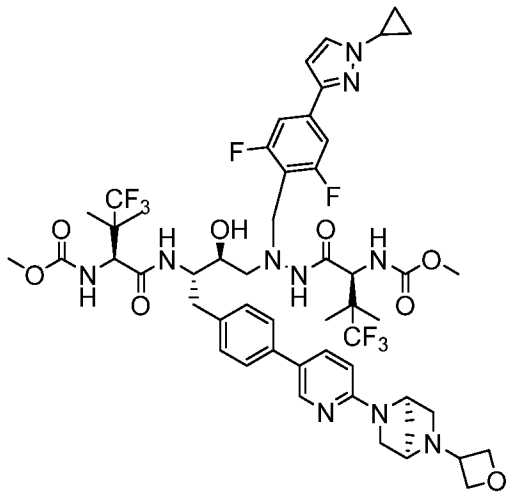
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (192). Промежуточные соединения: **I3**, **P4** и **S7a. MC** (ИЭР) m/z 1078,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (s, 3H), 8,14 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 7,52 (t, J = 59,8 Гц, 2H), 7,43 (dd, J = 12,4, 8,0 Гц, 6H), 7,31 (d, J = 7,8 Гц, 3H), 6,92 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 6,83 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 4,46 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 13,6 Гц, 7H), 3,97 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,75

(s, 2H), 3,62 (s, 5H), 3,56 (s, 4H), 3,46 (d, J = 14,3 Гц, 4H), 2,92 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 2,81 (d, J = 10,7 Гц, 3H), 2,21 (d, J = 11,4 Гц, 3H), 2,01 (d, J = 9,0 Гц, 3H), 1,27 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 1,13 (s, 6H), 1,10 (s, 5H), 0,84 (s, 14H).



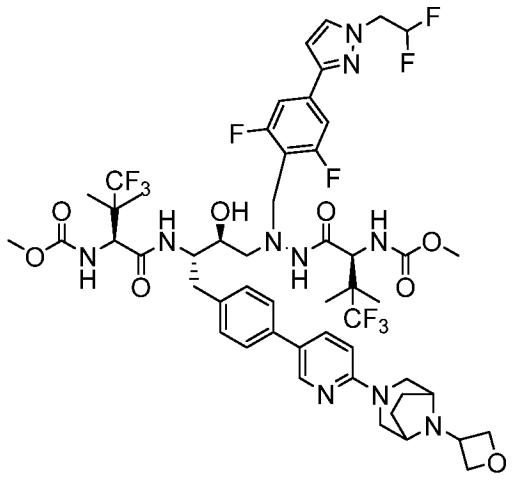
ПРИМЕР 193

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (193). Промежуточные соединения: **I3**, **P10** и **S7a. МС** (ИЭР) m/z 1092,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (s, 2H), 8,14 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 17,0, 8,2 Гц, 4H), 7,31 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,83 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,21 (tt, J = 55,4, 3,9 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,59 (td, J = 14,3, 4,0 Гц, 2H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,12 (d, J = 20,4 Гц, 4H), 3,96 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 2,92 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,80 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 2,01 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,85 (s, 9H).



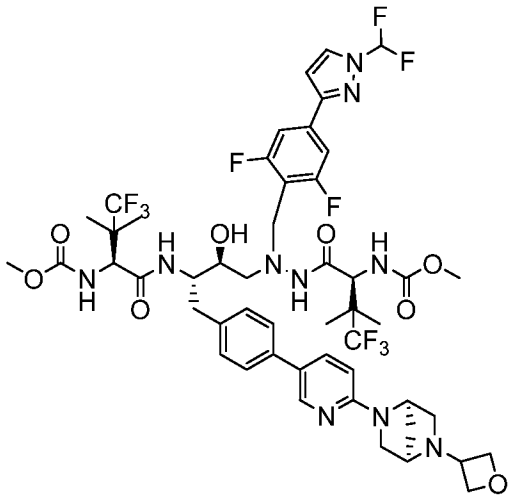
ПРИМЕР 194

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (194) Промежуточные соединения: **I2**, **P13** и **S6a. MC** (ИЭР) m/z 1092,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (s, 1H), 8,10 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,23 (dd, J = 14,4, 8,2 Гц, 4H), 6,76 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 6,54 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 2H), 4,21 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,03 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,83 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,82 (d, J = 7,2 Гц, 0H), 2,70 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 2,22 (s, 2H), 1,05 (d, J = 5,1 Гц, 8H), 0,98 (d, J = 16,3 Гц, 3H), 0,92 (s, 2H).



ПРИМЕР 195

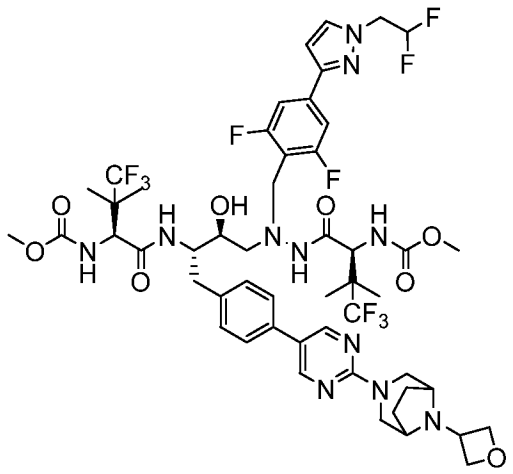
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (195). Промежуточные соединения: **I2**, **P10** и **S3c. MC** (ИЭР) m/z 1146,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,02 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,74 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,12 (tt, J = 55,3, 3,9 Гц, 1H), 4,86 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,74 - 4,66 (m, 2H), 4,51 (td, J = 14,3, 3,9 Гц, 2H), 4,45 - 4,33 (m, 2H), 4,26 - 4,09 (m, 3H), 4,03 (d, J = 8,7 Гц, 4H), 3,84 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,29 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 2,91 - 2,73 (m, 2H), 2,70 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 2,14 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,01 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 1,05 (d, J = 3,7 Гц, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s, 2H).



ПРИМЕР 196

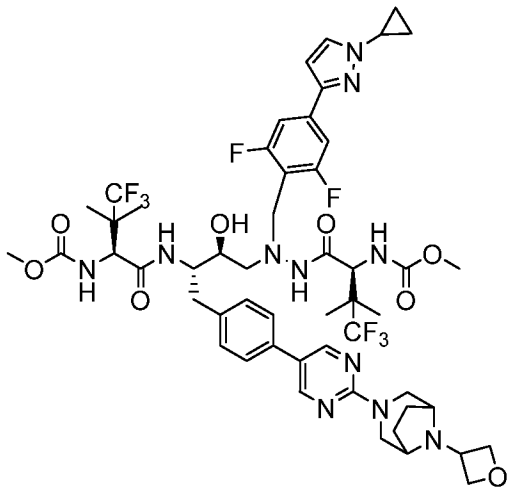
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(6-((1R,4R)-5-(оксетан-3-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридин-3-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (196). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S6a. MC** (ИЭР) m/z 1117,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 59,8 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 11,9, 8,1 Гц, 3H), 7,21 (d, J = 7,9 Гц,

2H), 7,02 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,75 (t, J = 10,2 Гц, 1H), 5,01 - 4,89 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 8,3, 4,8 Гц, 1H), 4,51 (dd, J = 8,0, 5,0 Гц, 1H), 4,37 (dd, J = 19,9, 10,1 Гц, 3H), 4,20 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,06 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,85 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,61 (m, 2H), 3,56 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 2,82 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 2,75 - 2,61 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 1,05 (s, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,92 (s,3H).



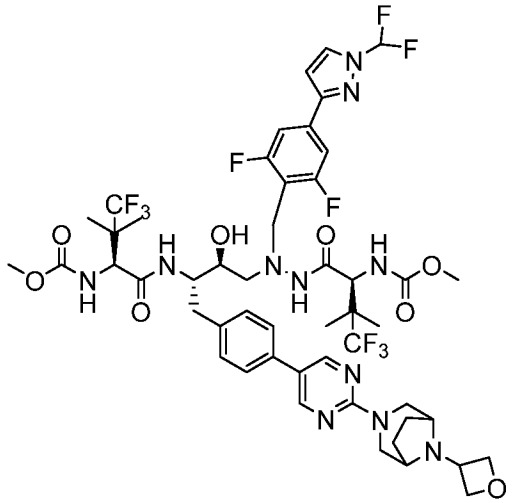
ПРИМЕР 197

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (197). Промежуточные соединения: **I2**, **P10** и **S7a**. **МС** (ИЭР) m/z 1146,4 [M+H] ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (s, 2H), 8,15 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,10 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,21 (tt, J = 55,3, 4,0 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,84 – 4,73 (m, 4H), 4,60 (td, J = 14,3, 3,9 Гц, 2H), 4,49 – 4,42 (m, 1H), 4,33 – 4,26 (m, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 4H), 3,94 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,81 – 3,71 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 2,99 – 2,74 (m, 4H), 2,28 – 2,12 (m, 2H), 2,05 – 1,91 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (s, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,37 , -77,69 , -77,80 , -115,42 , -125,27 (dt, J = 55,2, 14,3 Гц).



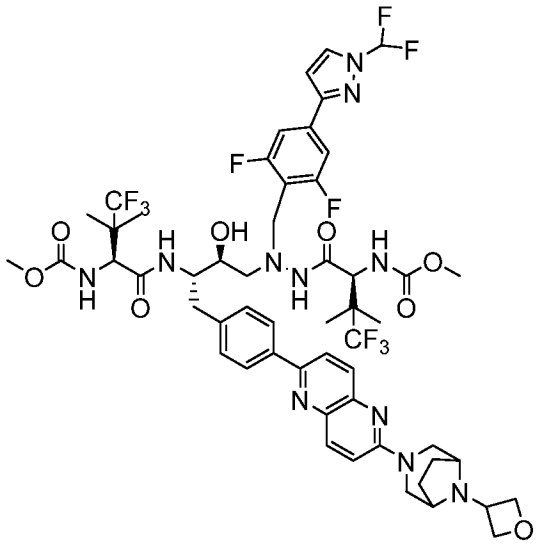
ПРИМЕР 198

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (198). Промежуточные соединения: **I2**, **P13** и **S7a. MC** (ИЭР) m/z 1122,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 2H), 8,07 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,28 - 7,16 (m, 4H), 7,03 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,76 - 4,70 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,37 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 4H), 3,84 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,60 (tt, J = 7,3, 3,9 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,38 (d, J = 14,3 Гц, 2H), 2,89 - 2,62 (m, 4H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,12 - 0,93 (m, 13H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 199

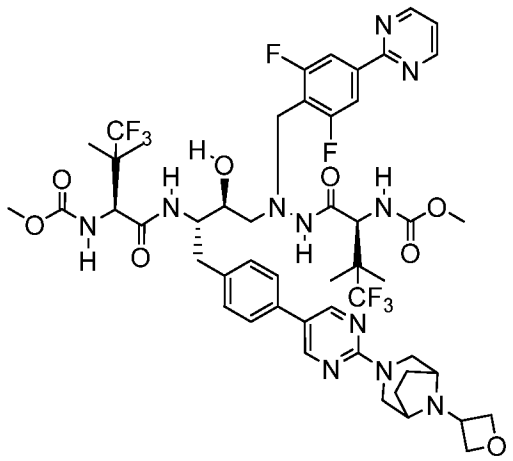
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (199). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S7a. MC** (ИЭР) m/z 1132,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 2H), 8,08 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 59,9, 59,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,04 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,87 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,72 (dd, J = 8,3, 5,0 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,37 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,20 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,37 (d, J = 14,3 Гц, 2H), 2,87 - 2,75 (m, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 1,92 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 1,05 (s, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 200

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (200). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S31b. MC** (ИЭР) m/z 1182,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 - 8,04 (m, 3H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 7,85 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,44 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,30 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,84 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,89 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,74 (dd, J = 8,2, 5,1 Гц, 2H), 4,53 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 4H), 3,86 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,71 (s,

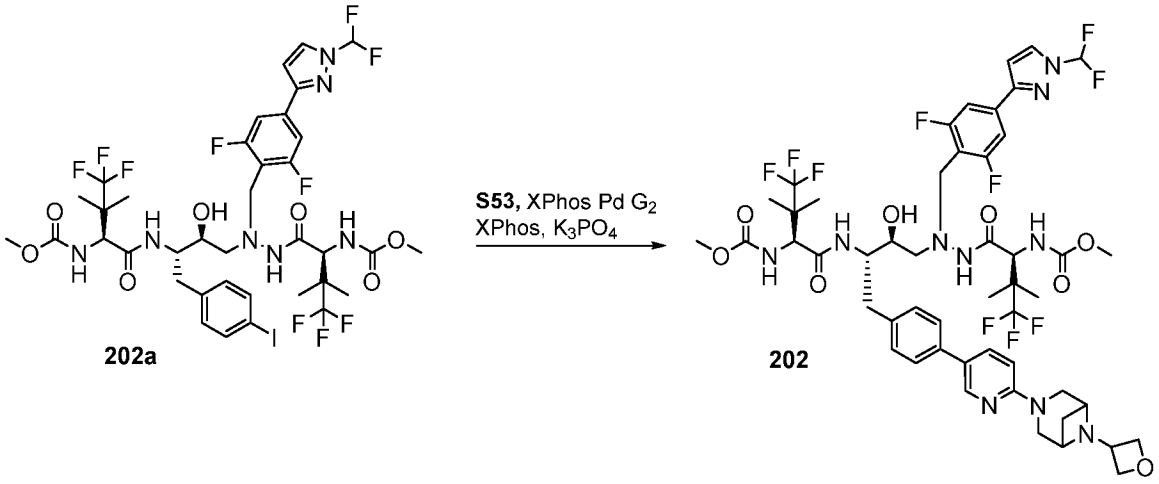
1H), 3,54 (s, 3H), 3,44 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 3H), 2,95 - 2,63 (m, 5H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,25 - 1,16 (m, 1H), 1,05 (s, 6H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).



ПРИМЕР 201

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиримидин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (201). Промежуточные соединения: **I2**, **P16** и **S7a. MC** (ИЭР) m/z 1094,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,86 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,4 Гц, 0H), 7,96 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 10,0 Гц, 0H), 6,83 (d, J = 9,9 Гц, 0H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,83 (s, 8H), 4,53 - 4,41 (m, 0H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 2H), 3,98 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,78 (s, 0H), 3,65 (s, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,52 - 3,39 (m, 1H), 3,00 - 2,75 (m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,02 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 1,12 (d, J = 13,2 Гц, 5H), 1,02 (s, 1H).

ПРИМЕР 202

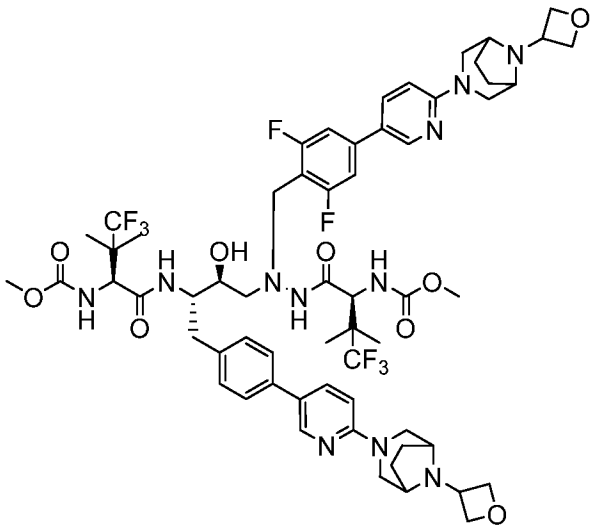


Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-8-(4-иодбензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (202a). Указанное в заголовке соединение **202a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **1a**, но с применением соединения **P4**. МС (ИЭР) m/z 1014,4 $[M+H]^+$.

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(6-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридин-3-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (202)

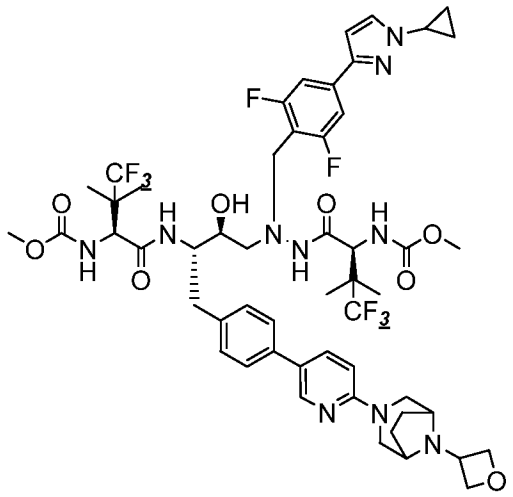
Во флаконе емкостью 20 мл раствор соединения **202a** (50 мг, 0,05 ммоль), соединения **S53** (38,1 мг, 0,08 ммоль), XPhos Pd G2 (16,4 мг, 0,01 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенила (5,6 мг, 0,01 ммоль) и ортофосфата калия (106 мг, 0,5 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Смесь нагревали до 100 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством MeOH, фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ, и полученный продукт лиофилизировали с получением соединения **202**. МС (ИЭР) m/z 1117,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,31 (s, 1H), 8,11 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 59,8 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 8,1, 3,9 Гц, 4H), 7,22 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,8 Гц, 0H), 4,88 (t, J

= 7,3 Гц, 2H), 4,52 (dd, J = 8,1, 4,3 Гц, 4H), 4,38 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,06 (d, J = 12,5 Гц, 4H), 3,87 (t, J = 14,4 Гц, 3H), 3,68 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 2,94 - 2,76 (m, 3H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,03 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 1,05 (s, 6H), 1,01 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).



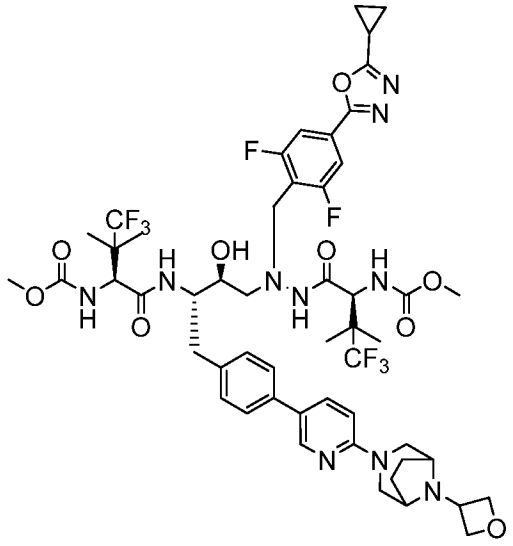
ПРИМЕР 203

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (203). Промежуточные соединения: **I2**, **P22** и **S60.** **МС** (ИЭР) m/z 1259,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,42 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,99 (dd, J = 19,7, 9,0 Гц, 2H), 4,95 (dd, J = 7,5, 2,8 Гц, 4H), 4,85 - 4,72 (m, 5H), 4,61 - 4,24 (m, 7H), 4,16 (s, 6H), 3,73 - 3,44 (m, 6H), 3,44 - 3,34 (m, 3H), 2,99 - 2,73 (m, 2H), 2,35 - 2,21 (m, 3H), 1,29 (s, 18H), 1,19 - 0,96 (m, 10H).



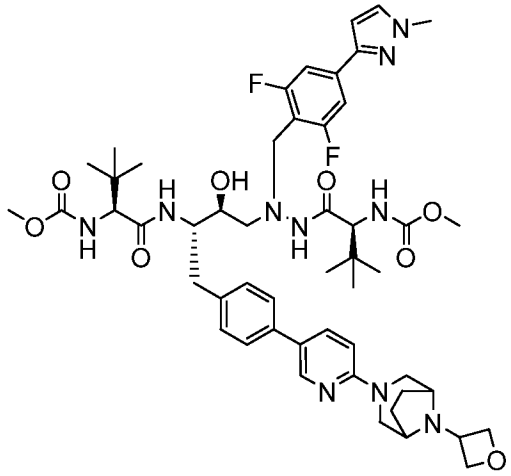
ПРИМЕР 204

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (204). Промежуточные соединения: **I2**, **P13** и **S60. MC** (ИЭР) m/z 1121,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 0H), 7,69 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,53 - 7,22 (m, 7H), 6,98 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 59,0 Гц, 0H), 4,38 - 4,24 (m, 4H), 4,24 - 3,93 (m, 6H), 3,64 (d, J = 6,0 Гц, 5H), 3,56 - 3,39 (m, 6H), 2,09 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 1,42 - 0,62 (m, 16H).



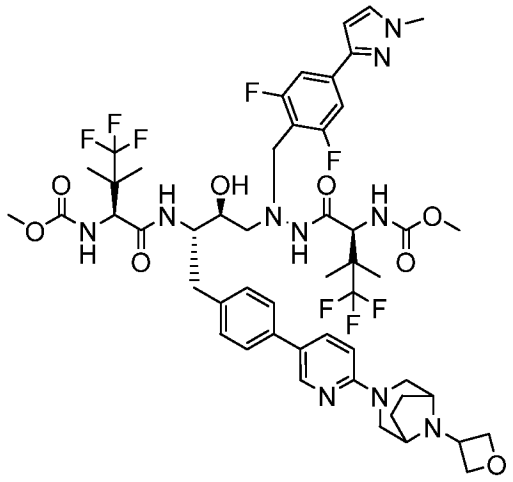
ПРИМЕР 205

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (205). Промежуточные соединения: **I3**, **P40** и **S60. MC** (ИЭР) m/z 1123,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,39 – 8,33 (m, 1H), 8,10 (dd, J = 19,9, 9,2 Гц, 2H), 7,53 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 7,45 (d, J = 7,9 Гц, 3H), 7,32 (d, J = 7,9 Гц, 3H), 7,13 (dd, J = 21,7, 9,5 Гц, 2H), 4,99 – 4,83 (m, 4H), 4,61 – 4,50 (m, 2H), 4,50 – 4,43 (m, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 5H), 4,18 (d, J = 11,8 Гц, 5H), 3,78 (s, 1H), 3,67 (s, 4H), 3,59 (d, J = 13,0 Гц, 7H), 3,01 – 2,76 (m, 5H), 2,35 – 2,23 (m, 4H), 2,14 (t, J = 6,9 Гц, 3H), 1,32 – 1,10 (m, 19H), 1,10 – 0,95 (m, 5H).



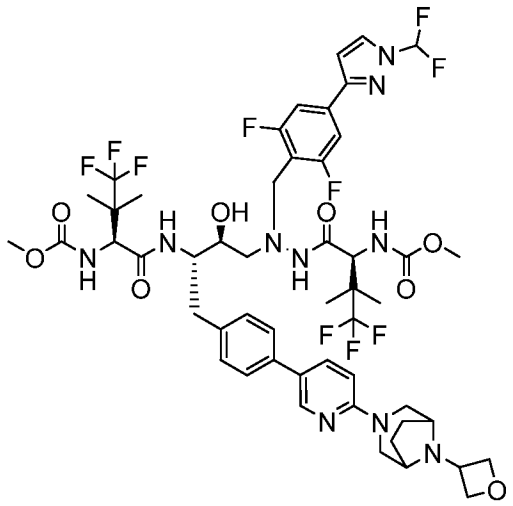
ПРИМЕР 206

Метил-((5S,8S,9S,14S)-5-(*трет*-бутил)-11-(2,6-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (206). Промежуточные соединения: **I1**, **P41** и **S60. MC** (ИЭР) m/z 987,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,36 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 4H), 7,07 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 4,95 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 4,83 (dd, J = 8,0, 5,1 Гц, 2H), 4,53 (dq, J = 12,1, 6,2, 5,7 Гц, 1H), 4,28 (dd, J = 14,1, 2,4 Гц, 2H), 4,19 – 4,06 (m, 4H), 4,00 – 3,89 (m, 5H), 3,75 (s, 2H), 3,60 (d, J = 16,6 Гц, 6H), 3,49 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 2,95 (td, J = 12,3, 11,7, 7,2 Гц, 2H), 2,87 – 2,79 (m, 2H), 2,29 – 2,21 (m, 2H), 2,20 – 2,08 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,82 (s, 9H).



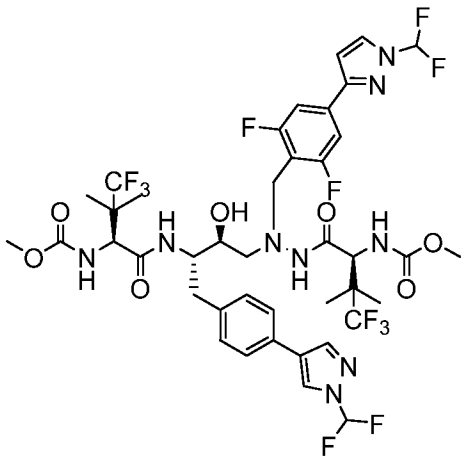
ПРИМЕР 207

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (207). Промежуточные соединения: **I2**, **P41** и **S60. MC** (ИЭР) m/z 1095,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,36 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,33 (dd, J = 8,2, 5,3 Гц, 4H), 7,12 (dd, J = 19,4, 9,5 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 4,95 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 4,85 (dd, J = 8,1, 5,1 Гц, 2H), 4,58 – 4,44 (m, 2H), 4,35 – 4,23 (m, 3H), 4,22 – 4,09 (m, 4H), 3,93 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,60 – 3,52 (m, 4H), 3,01 – 2,89 (m, 2H), 2,88 – 2,74 (m, 2H), 2,30 – 2,23 (m, 2H), 2,14 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,18 – 1,08 (m, 8H), 1,02 (s, 3H).



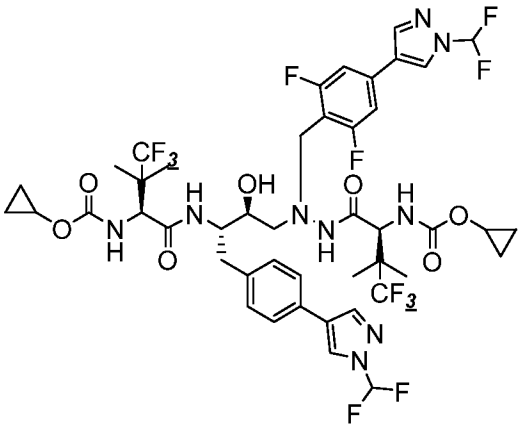
ПРИМЕР 208

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-(6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (208). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и **S60. MC** (ИЭР) m/z 1131,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,36 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,16 – 8,02 (m, 2H), 7,44 (h, J = 4,1, 3,5 Гц, 3H), 7,40 – 7,29 (m, 2H), 7,14 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,95 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 4,58 – 4,43 (m, 2H), 4,34 – 4,23 (m, 3H), 4,21 – 4,11 (m, 3H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,67 – 3,52 (m, 6H), 3,01 – 2,86 (m, 3H), 2,80 (dd, J = 12,6, 9,1 Гц, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 2H), 1,13 (d, J = 14,1 Гц, 7H), 1,03 (s, 2H).



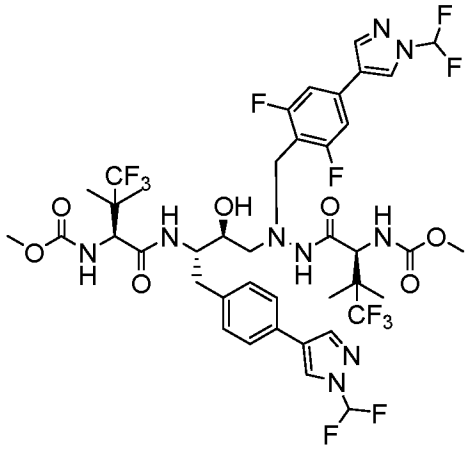
ПРИМЕР 209

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-8-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (209). Промежуточные соединения: **I2**, **P4** и 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол. **MC** (ИЭР) m/z 1004,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,32 (s, 2H), 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 8,02 (s, 2H), 7,66 (d, J = 19,3 Гц, 1H), 7,56 – 7,31 (m, 13H), 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 5H), 6,91 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,20 – 4,07 (m, 5H), 3,93 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,64 (s, 6H), 3,56 (s, 6H), 3,35 (s, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 7H), 2,79 (dd, J = 12,6, 9,2 Гц, 3H), 1,24 – 1,09 (m, 28H), 1,02 (s, 6H).



ПРИМЕР 210

Циклопропил-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-((циклопропоксикарбонил)амино)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамидо)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-гидроксибутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (210). Промежуточные соединения: **I2a**, **A4**, **P7** и 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол. МС (ИЭР) m/z 1056,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,53 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 4H), 7,25 (d, J = 8,2 Гц, 4H), 4,47 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,01 (td, J = 5,6, 3,0 Гц, 1H), 3,93 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 3,76 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 2,94 – 2,73 (m, 5H), 2,01 (s, 2H), 1,23 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 1,17 – 1,09 (m, 10H), 1,02 (s, 3H), 0,69 – 0,51 (m, 8H).

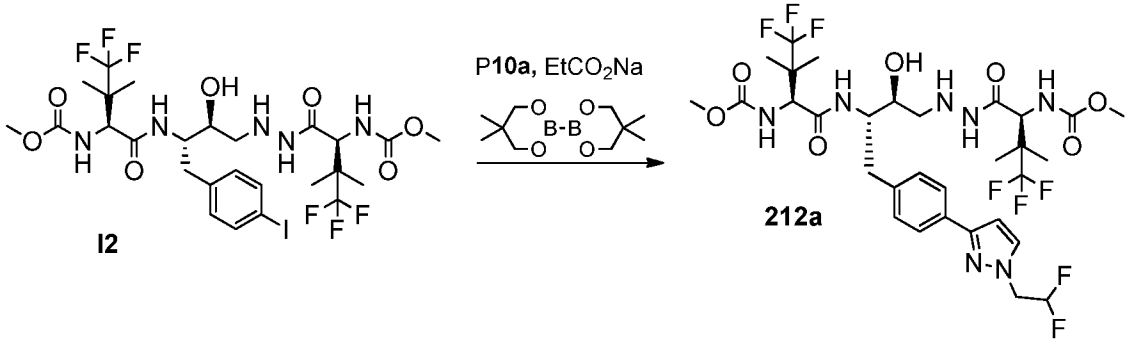


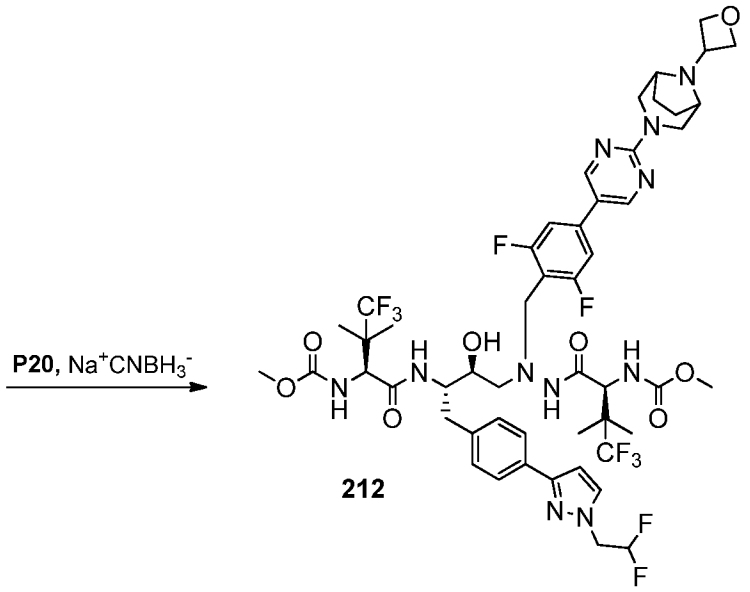
ПРИМЕР 211

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-8-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (211). Промежуточные соединения: **I2**, **P7** и 1-

(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол. МС (ИЭР) m/z 1004,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,44 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 3H), 7,25 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Гц, 4H), 4,35 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,54 (s, 4H), 3,46 (s, 3H), 2,82 – 2,65 (m, 4H), 1,91 (s, 1H), 1,08 – 0,99 (m, 9H), 0,92 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d_4) δ -76,33 – -79,41 (m), -96,67 (dd, J = 145,1, 59,7 Гц).

ПРИМЕР 212



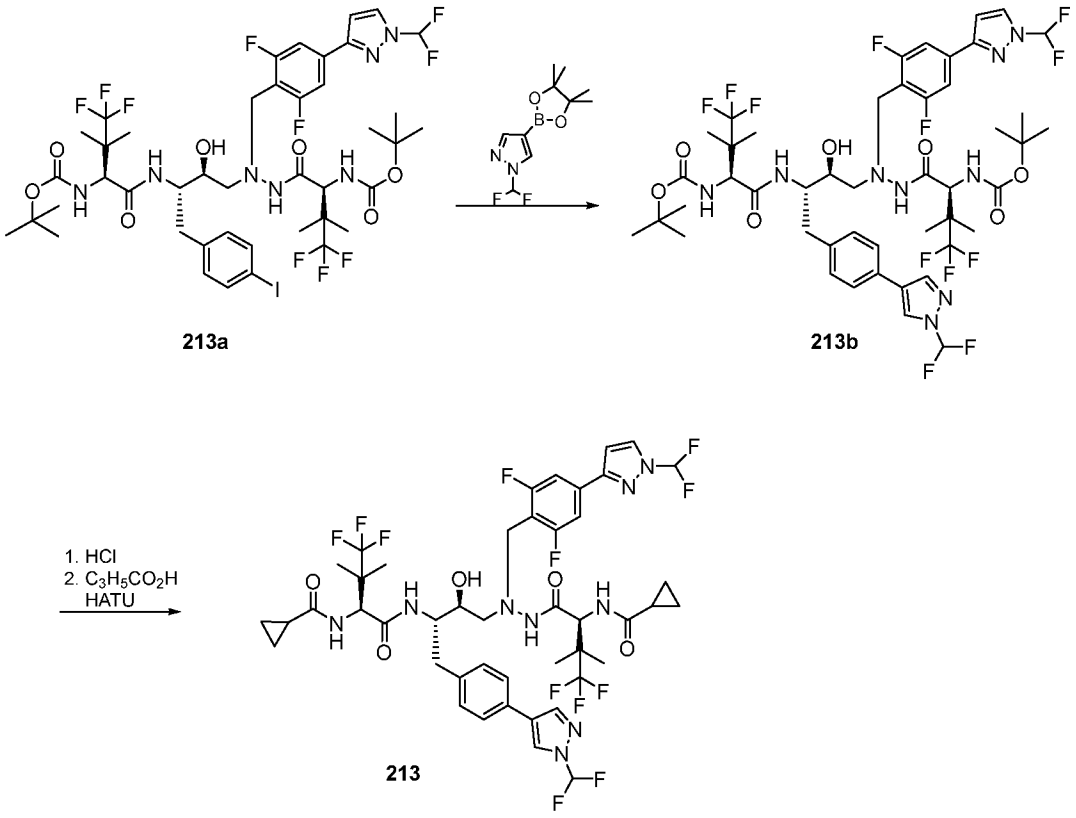


Синтез метил-((5S,10S,11S,14S)-11-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-10-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,8,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата (212a). Указанное в заголовке соединение **212a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **188**, но с применением соединений **I2** и **P10a**. МС (ИЭР) m/z 776,3 $[M+H]^+$.

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)бензил)-8-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (212) Указанное в заголовке соединение **212** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **1a**, но с применением соединений **212a** и **P20**. МС

(ИЭР) m/z 1146,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,71 (s, 2H), 8,11 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,78 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,19 (tt, J = 55,6, 3,9 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 4,56 (td, J = 14,3, 3,9 Гц, 2H), 4,43 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 4H), 3,95 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 2,93 - 2,73 (m, 3H), 2,25 - 2,17 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,15 - 1,12 (m, 6H), 1,11 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

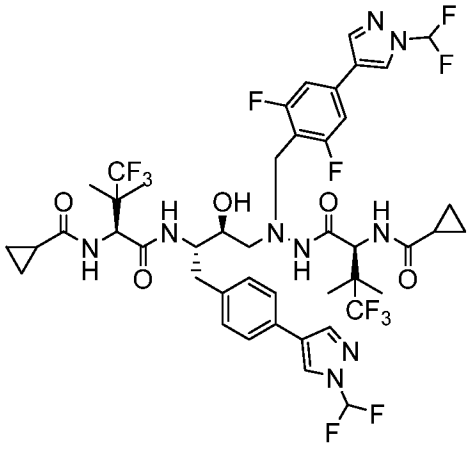
ПРИМЕР 213



Синтез *трет*-бутил-((6S,9S,10S,15S)-12-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-17,17,17-трифтор-10-гидрокси-9-(4-иодбензил)-2,2,16,16-тетраметил-4,7,14-триоксо-6-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-3-окса-5,8,12,13-тетраазагептадекан-15-ил)карбамата (**213a**). Указанное в заголовке соединение **213a** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **188**, но с применением соединений **I2a**, **A1** и **P4**.

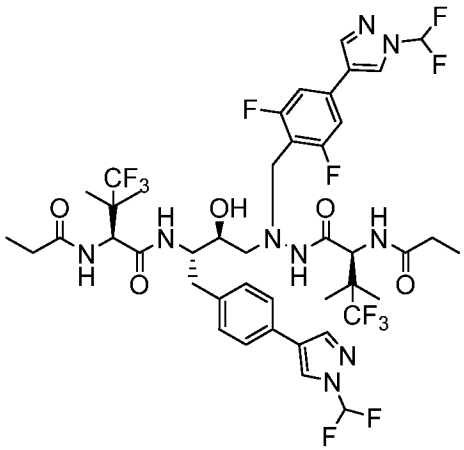
Синтез *трет*-бутил-((6S,9S,10S,15S)-12-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)-17,17,17-трифтор-10-гидрокси-2,2,16,16-тетраметил-4,7,14-триоксо-6-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-3-окса-5,8,12,13-тетраазагептадекан-15-ил)карбамата (213b). Указанное в заголовке соединение **213b** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **218**, но с применением соединения **213a** и 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола. МС (ИЭР) m/z 1088,5 $[M+H]^+$.

Синтез N-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-(циклопропанкарбоксамидо)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамидо)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-гидроксибутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)циклопропанкарбоксамида (213). К раствору соединения **213a** (255 мг, 0,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при комнатной температуре добавляли 4 М хлористоводородную кислоту (0,8 мл). После перемешивания в течение 18 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом. К полученному неочищенному остатку, растворенному в ДМФА (3 мл), добавляли циклопропанкарбоновую кислоту (29,97 мкл, 0,4 ммоль), HATU (93,32 мг, 0,4 ммоль) и DIPEA (0,34 мл, 1,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч, после чего очищали с помощью ВЭЖХ и лиофилизировали с получением соединения **212.** МС (ИЭР) m/z 1146,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,34 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,20 - 8,06 (m, 2H), 8,06 - 7,95 (m, 2H), 7,56 - 7,45 (m, 4H), 7,48 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,93 (dd, J = 5,4, 2,7 Гц, 1H), 4,73 - 4,61 (m, 1H), 4,16 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,93 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,93 - 2,74 (m, 4H), 1,69 (dd, J = 8,5, 4,1 Гц, 1H), 1,58 (tt, J = 8,2, 4,6 Гц, 1H), 1,36 - 1,20 (m, 1H), 1,17 (d, J = 13,5 Гц, 9H), 1,07 (s, 3H), 0,91 (q, J = 10,2, 9,5 Гц, 1H), 0,89 - 0,66 (m, 1H), 0,65 - 0,54 (m, 1H).



ПРИМЕР 214

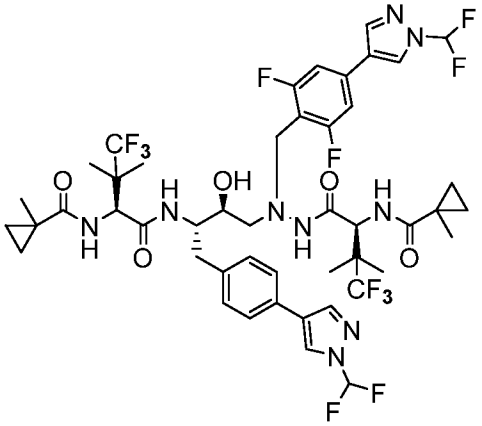
N-((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-(циклопропанкарбоксамидо)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамидо)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-гидроксибутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)циклопропанкарбоксамид (214). Указанное в заголовке соединение **214** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **213**, но с применением соединения **P7**. МС (ИЭР) m/z 1024,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,53 (s, 1H), 8,33 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,13 – 8,09 (m, 2H), 8,03 – 7,96 (m, 2H), 7,64 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 3H), 7,34 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 8,5 Гц, 4H), 4,81 – 4,78 (m, 1H), 4,69 – 4,64 (m, 1H), 4,12 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 3,91 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 2,88 (d, J = 7,6 Гц, 3H), 2,77 (dd, J = 12,5, 9,3 Гц, 1H), 1,69 (dt, J = 8,0, 3,7 Гц, 1H), 1,57 (tt, J = 8,3, 4,6 Гц, 1H), 1,29 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 1,24 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 1,21 – 1,12 (m, 9H), 1,06 (s, 2H), 0,94 – 0,68 (m, 7H), 0,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H).



ПРИМЕР 215

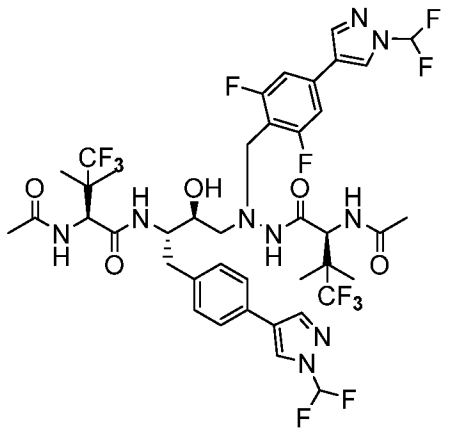
(S)-N-((2S,3S)-4-(1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((S)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-2-пропионамидобутаноил)гидразинил)-1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-гидроксибутан-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-2-пропионамидобутанамид (215). Указанное в заголовке соединение **215** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **213**, но с применением соединения **P7** и пропионовой кислоты. МС (ИЭР) m/z 1000,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,54 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 8,14 – 8,00 (m, 5H), 7,71 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 4H), 7,25 (t, J = 8,6 Гц, 5H), 4,78 –

4,74 (m, 1H), 4,67 – 4,63 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 13,2 Гц, 2H), 3,92 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,73 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 2,88 (d, *J* = 8,7 Гц, 4H), 2,76 (dd, *J* = 12,7, 9,3 Гц, 1H), 2,25 – 1,99 (m, 6H), 1,25 – 0,95 (m, 24H).



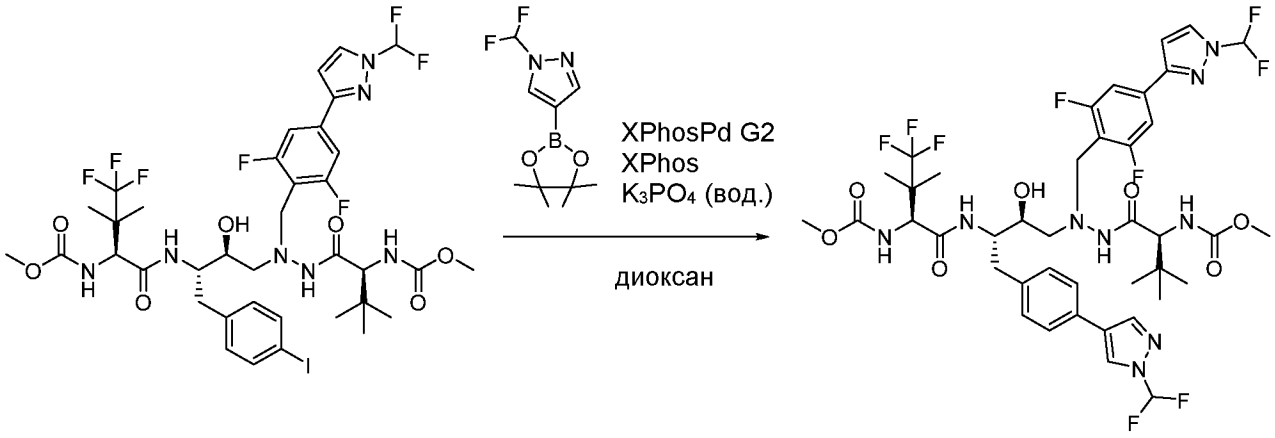
ПРИМЕР 216

N-((S)-1-(2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((2S,3S)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-гидрокси-3-((S)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-2-(1-метилциклопропан-1-карбоксамидо)бутанамидо)бутил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамид (216). Указанное в заголовке соединение **216** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **213**, но с применением соединения **P7** и 1-метилциклопропанкарбоновой кислоты. МС (ИЭР) m/z 1052,7 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 4H), 6,87 (t, *J* = 8,2 Гц, 4H), 6,42 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 6,17 (d, *J* = 9,6 Гц, 1H), 4,38 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 4,27 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,89 – 3,73 (m, 2H), 3,58 – 3,48 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 2,50 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H), 2,41 (dd, *J* = 12,6, 9,0 Гц, 1H), 0,95 – 0,54 (m, 25H), 0,22 (d, *J* = 3,8 Гц, 2H), 0,13 (ddd, *J* = 9,8, 6,4, 3,6 Гц, 1H).



ПРИМЕР 217

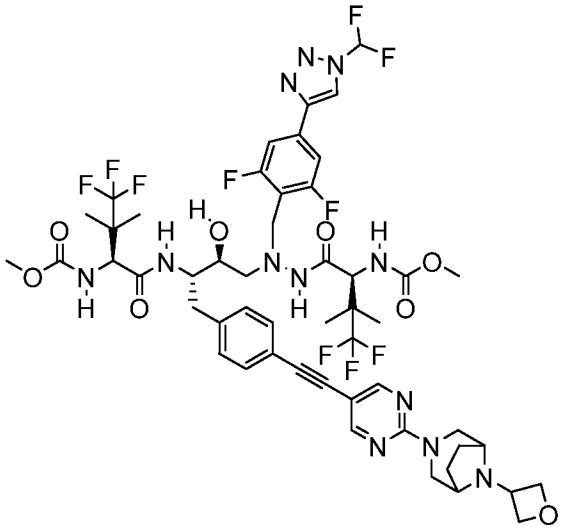
(S)-2-ацетамидо-N-((2S,3S)-4-(2-((S)-2-ацетамидо-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутаноил)-1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-1-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-3-гидроксибутан-2-ил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамид (217). Указанное в заголовке соединение **217** получали согласно способу, приведенному для синтеза соединения **213**, но с применением соединения **P7** и уксусного ангидрида. МС (ИЭР) m/z 972,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, J = 21,4 Гц, 2H), 8,07 (d, J = 20,2 Гц, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 3H), 7,25 (t, J = 8,3 Гц, 4H), 5,48 (d, J = 0,6 Гц, 2H), 4,78 – 4,73 (m, 1H), 4,66 – 4,61 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,95 – 3,88 (m, 1H), 3,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 2,91 – 2,84 (m, 3H), 2,77 (dd, J = 12,7, 9,2 Гц, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,03 (d, J = 0,5 Гц, 15H), 1,93 (s, 2H), 1,81 (s, 2H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, метанол-d_4) δ -76,14 – -79,22 (m), -96,72 (dd, J = 133,4, 59,8 Гц).



ПРИМЕР 218

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-8-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (218). К раствору метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-8-(4-иодбензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата (0,02 г, 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (0,3 мл) добавляли 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,01 г, 0,04 ммоль), XPhos Pd

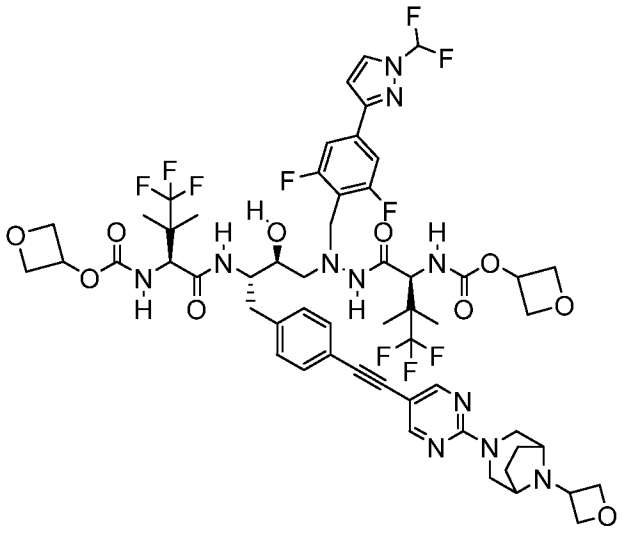
G2 (0,005 г, 0,003 ммоль), XPhos (0,001 г, 0,003 ммоль) и ортофосфат калия (0,01 мл) в виде раствора в воде (0,01 мл). Через полученную суспензию барботировали аргон в течение 5 минут, а затем указанную суспензию помещали в 100 °C алюминиевый нагревательный блок (heating block) и оставляли перемешиваться при нагревании в течение ночи в атмосфере аргона. По завершении остаток очищали с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (20-83% ацетонитрила в воде, буфер, содержавший 0,1% ТФУ). Собранные фракции продукта гасили бикарбонатом натрия (насыщенным водным раствором), подвергали экстракции этилацетатом и дополнительно очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле (0-8% метанола в дихлорметане) с получением метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-8-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамата. ЭР/МС m/z 950,542 $[M+H]^+$.



ПРИМЕР 219

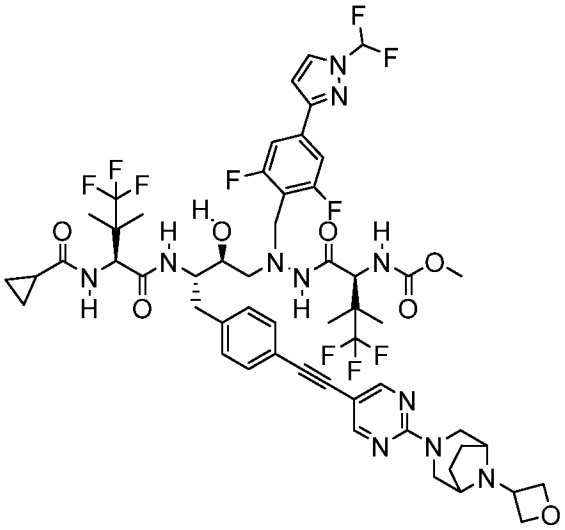
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (219). Промежуточные соединения: **P44**, **A3 и S7. МС** (ИЭР) m/z 1157,9 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,97 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,17 (d, J = 9,8 Гц,

1H), 8,00 (t, J = 58,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,35 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,96 (dd, J = 8,2, 7,1 Гц, 2H), 4,83 - 4,78 (m, 3H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,30 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,21 - 4,08 (m, 4H), 3,96 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,47 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,02 - 1,94 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H). 19F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,37 , -77,70 , -77,82 , -98,78 (d, J = 58,6 Гц), -114,26.



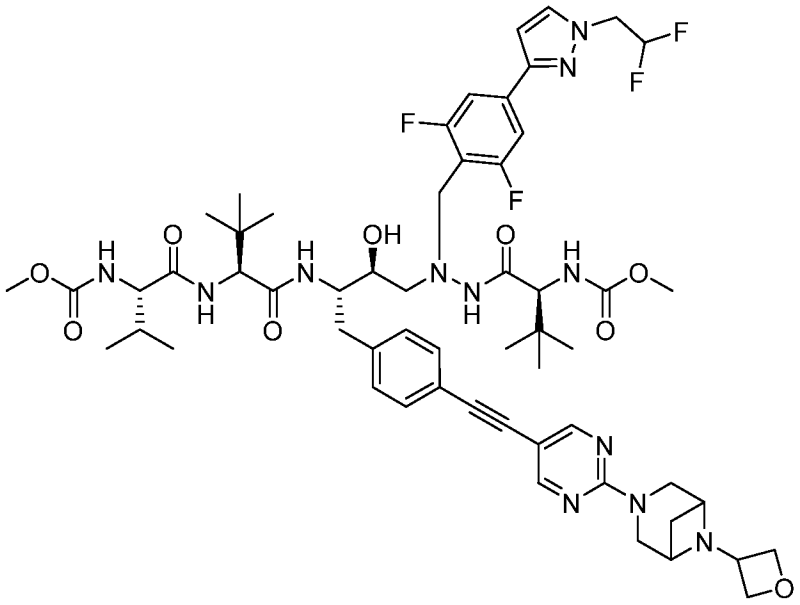
ПРИМЕР 220

Оксетан-3-ил-((2S)-1-(2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-2-((2S,3S)-2-гидрокси-4-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)фенил)-3-((S)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-2-(((оксетан-3-илокси)карбонил)амино)бутанамидо)бутил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (220). Промежуточные соединения: **P4**, **A4** и **S7. MC** (ИЭР) m/z 1240,3 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,45 (s, 2H), 8,12 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,45 (t, J = 59,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 8,0 Гц, 3H), 7,07 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,37 - 5,21 (m, 2H), 4,92 - 4,83 (m, 2H), 4,73 - 4,69 (m, 2H), 4,56 (ddd, J = 12,4, 7,3, 5,2 Гц, 2H), 4,50 - 4,44 (m, 2H), 4,33 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,20 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 3H), 2,86 - 2,78 (m, 3H), 2,68 (dd, J = 12,6, 8,9 Гц, 1H), 2,14 - 2,08 (m, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,05 - 0,99 (m, 3H), 0,99 - 0,93 (m, 3H). 19F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,46 , -77,56 , -77,78 , -96,92 (d, J = 59,7 Гц), -114,94 .



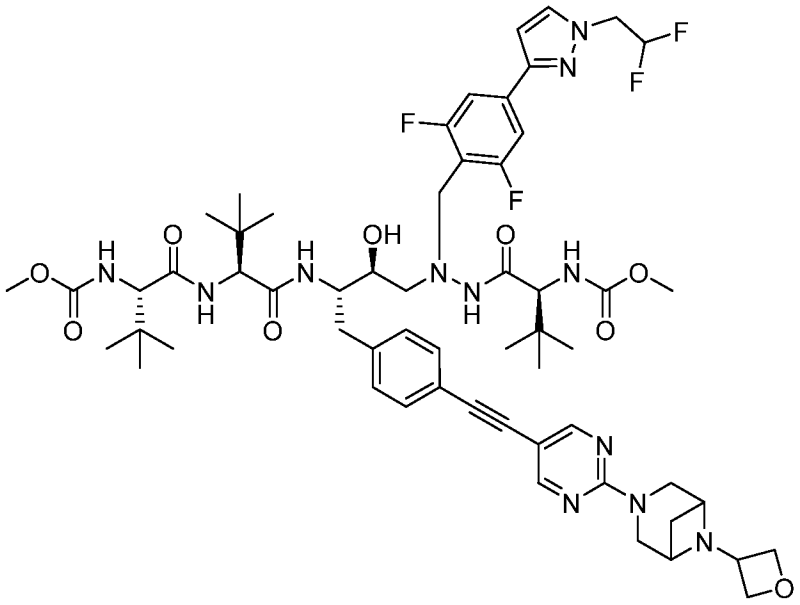
ПРИМЕР 221

Метил-((2S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-(циклопропанкарбоксамидо)-4,4,4-трифтор-3,3-диметилбутанамидо)-2-гидрокси-4-(4-((2-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)фенил)бутил)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)гидразинил)-4,4,4-трифтор-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (221). Промежуточное соединение I9 ацилировали циклопропилкарбонилхлоридом в присутствии 2 М водного раствора NaOH с последующим сочетанием с соединением **S7** аналогично методике, представленной в примере 1. МС (ИЭР) m/z 1166,9 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,42 (s, 2H), 8,07 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,44 (t, J = 59,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,90 - 4,83 (m, 2H), 4,74 - 4,68 (m, 3H), 4,21 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 4H), 3,85 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,41 - 3,31 (m, 2H), 2,86 - 2,75 (m, 3H), 2,73 - 2,61 (m, 1H), 2,19 - 2,01 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,90 - 0,83 (m, 1H), 0,79 - 0,62 (m, 2H). 19F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,41 , -77,71 , -77,73 , -96,95 (dd, J = 59,9, 20,5 Гц), -114,88.



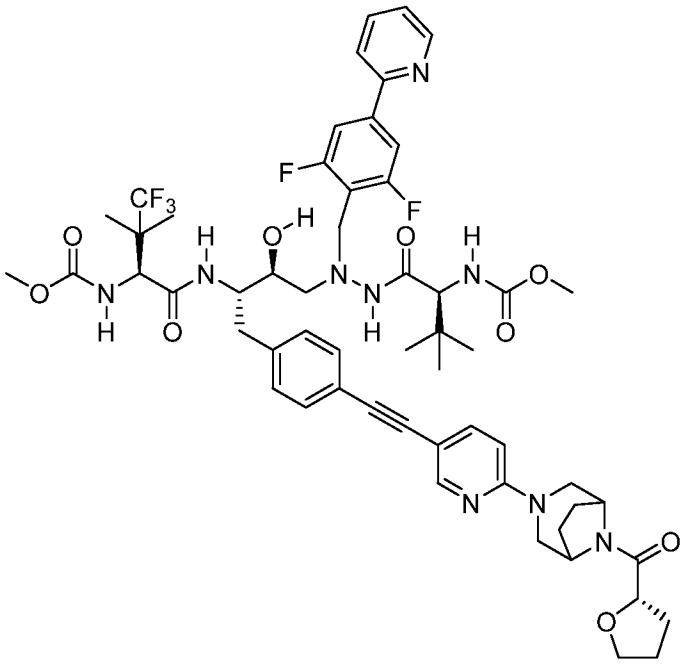
ПРИМЕР 222

Метил-((5S,8S,11S,12S,17S)-8-(*трет*-бутил)-14-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-12-гидрокси-5-изопропил-18,18-диметил-11-(4-((2-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,9,16-тетраоксо-2-окса-4,7,10,14,15-пентаазанонадекан-17-ил)карбамат (222). МС (ИЭР) m/z 1147,4 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,50 (s, 2H), 7,87 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,65 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,13 (tt, J = 55,3, 3,9 Гц, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 4H), 4,39 (s, 0H), 4,16 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 2H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,90 - 2,66 (m, 3H), 2,06 - 1,86 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,79 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,76 (s, 9H), 0,72 (d, J = 6,8 Гц, 3H). 19F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,64 , -115,17 , -125,29 (dt, J = 55,2, 14,2 Гц).



ПРИМЕР 223

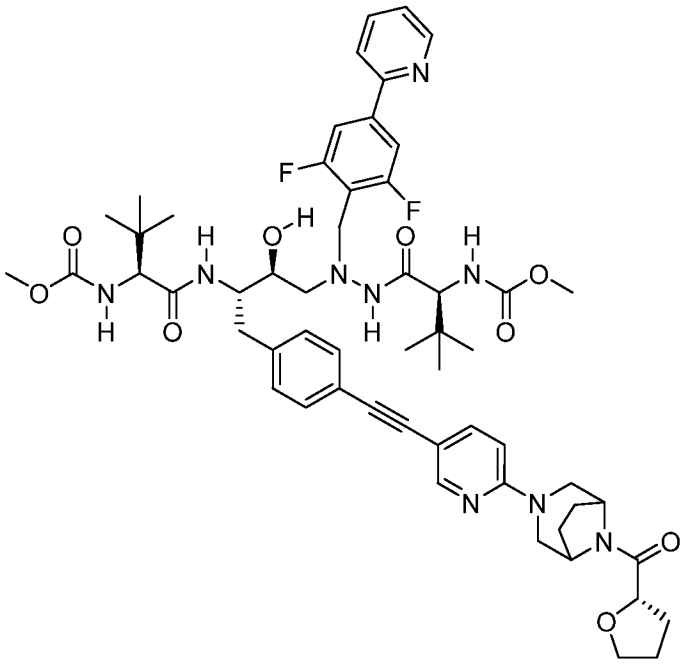
Метил-((5S,8S,11S,12S,17S)-5,8-ди-*трет*-бутил-14-(4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-12-гидрокси-18,18-диметил-11-(4-((2-(6-(оксетан-3-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-5-ил)этинил)бензил)-3,6,9,16-тетраоксо-2-окса-4,7,10,14,15-пентаазанонадекан-17-ил)карбамат (223). **МС** (ИЭР) m/z 1174,4 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,21 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,13 (tt, J = 55,3, 3,9 Гц, 1H), 4,92 - 4,83 (m, 2H), 4,74 - 4,68 (m, 2H), 4,51 (td, J = 14,3, 3,9 Гц, 2H), 4,26 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 4,16 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,09 - 3,94 (m, 3H), 3,91 (s, 1H), 3,85 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,70 - 3,64 (m, 1H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,28 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 2,89 - 2,66 (m, 4H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,80 (s, 9H), 0,75 (s, 9H). 19F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,71 , -115,18 , -125,29 (dt, J = 55,3, 14,2 Гц).



ПРИМЕР 224

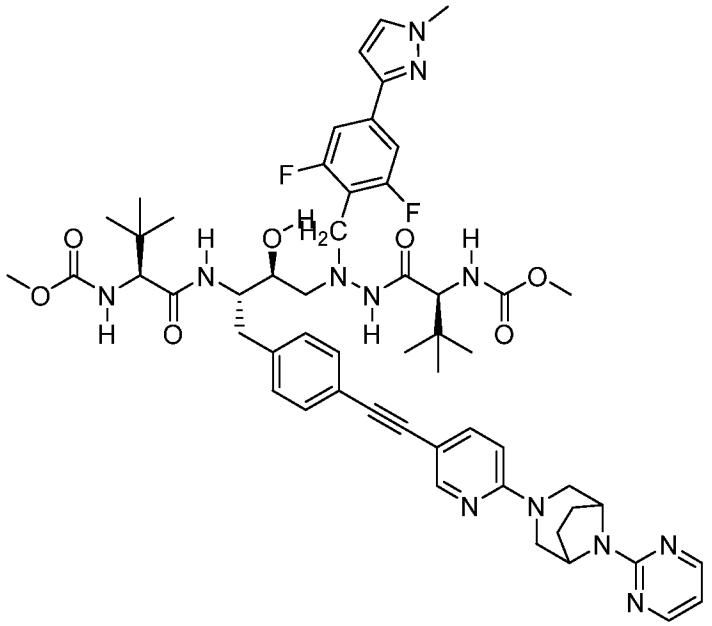
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(8-((S)-тетрагидрофуран-2-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (224).

Промежуточные соединения: **P28**, **I3 и S25. MC** (ИЭР) m/z 1104,4 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,58 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,14 - 8,01 (m, 2H), 7,93 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,72 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,25 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,72 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,39 - 4,29 (m, 1H), 4,11 - 3,73 (m, 8H), 3,66 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,13 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 2,90 - 2,64 (m, 4H), 2,20 - 1,67 (m, 10H), 1,05 (s, 4H), 1,02 (s, 3H), 0,76 (s, 9H). 19F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,33 , -78,06 , -114,28 .



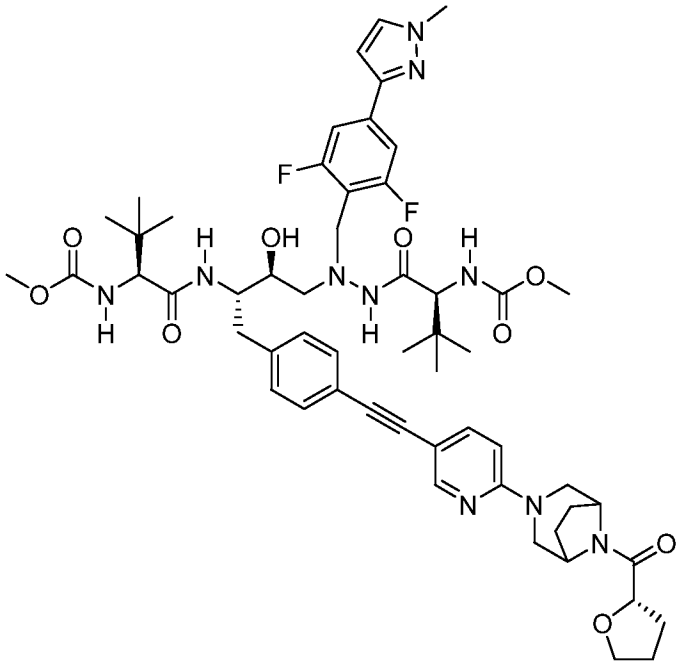
ПРИМЕР 225

Метил-((5S,8S,9S,14S)-5-(*трет*-бутил)-11-(2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(8-((S)-тетрагидрофуран-2-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (225). Промежуточные соединения: **P28, I1 и S25.** **МС** (ИЭР) m/z 1050,4 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,67 (dt, J = 4,9, 1,4 Гц, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,00 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,48 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,25 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,08 - 6,89 (m, 1H), 4,73 - 4,64 (m, 1H), 4,23 - 3,81 (m, 8H), 3,75 (s, 1H), 3,73 - 3,69 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 2,99 - 2,79 (m, 4H), 2,32 - 1,75 (m, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,84 (s, 9H). 19F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -78,01 , -114,33 .



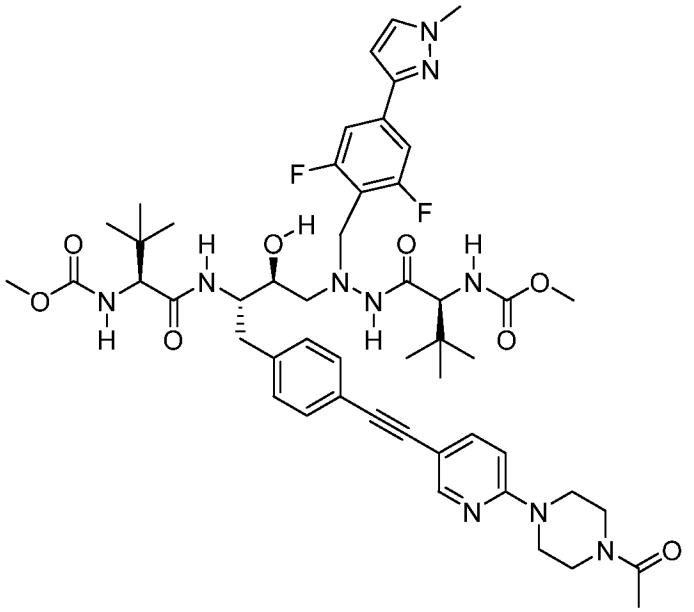
ПРИМЕР 226

Метил-((5S,8S,9S,14S)-5-(*трет*-бутил)-11-(2,6-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(8-(пиримидин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (226). Промежуточные соединения: **I1**, **P41 и S61. МС** (ИЭР) m/z 1033,4 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 8,07 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,90 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6,61 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 2H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,89 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,87 - 2,62 (m, 3H), 2,06 - 1,95 (m, 2H), 1,84 (q, J = 7,2, 6,6 Гц, 2H), 0,79 (s, 9H), 0,74 (s, 9H). 19F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,75 , -115,32 .



ПРИМЕР 227

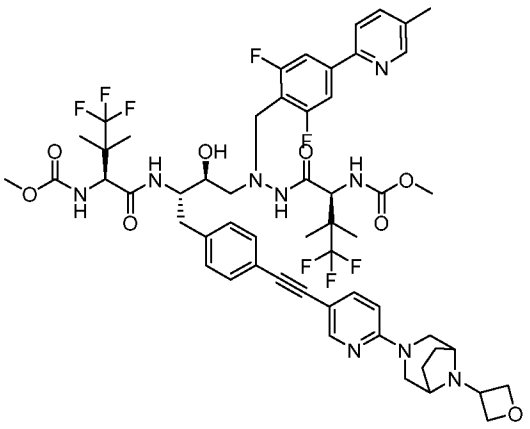
Метил-((5S,8S,9S,14S)-5-(*трет*-бутил)-11-(2,6-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(8-((S)-тетрагидрофуран-2-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (227). Промежуточные соединения: **I1**, **P41 и S25. МС** (ИЭР) m/z 1053,3 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,10 (s, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,89 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 4,09 - 3,89 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,64 - 3,60 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,10 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 2,90 - 2,61 (m, 4H), 2,18 - 1,67 (m, 7H), 0,80 (s, 9H), 0,75 (s, 9H). 19F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,94 , -115,33 .



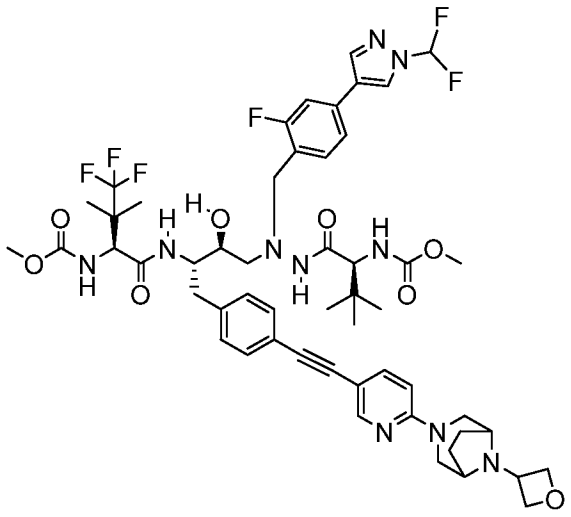
ПРИМЕР 228

Метил-((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-5-(*трет*-бутил)-11-(2,6-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (228). Промежуточные соединения: **I1** и **P41. МС** (ИЭР) m/z 971,3 [M+H] +. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,12 (dd, J = 2,2, 0,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,88 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,90 - 3,76 (m, 5H), 3,70 - 3,50 (m, 15H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,72 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 2,06 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 0,75 (s, 9H). 19F ЯМР (377 МГц, метанол-d4) δ -77,88 , -115,32 .

ПРИМЕР 229



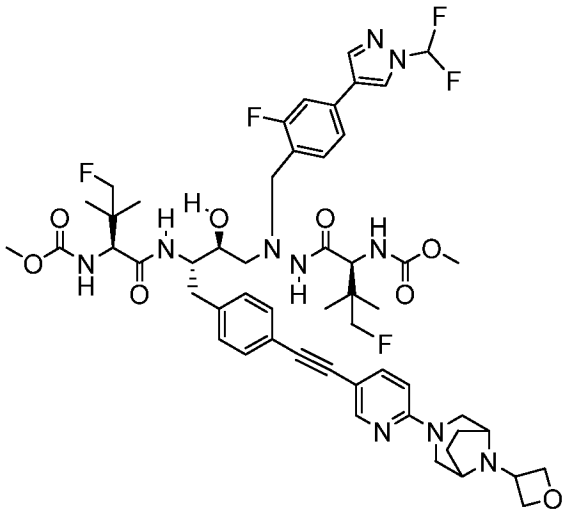
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(5-метилпиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат ($$$). Промежуточные соединения: **I2**, **P39, S3**. МС (ИЭР) m/z 1030,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,55 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,13 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 8,01 – 7,87 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,12 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 4,95 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 4,85 – 4,78 (m, 2H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,48 – 4,40 (m, 1H), 4,40 – 4,26 (m, 3H), 4,23 – 4,09 (m, 4H), 3,98 (d, *J* = 13,1 Гц, 1H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 2,94 – 2,87 (m, 3H), 2,80 (t, *J* = 10,9 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30 – 2,19 (m, 2H), 2,12 – 2,00 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 230

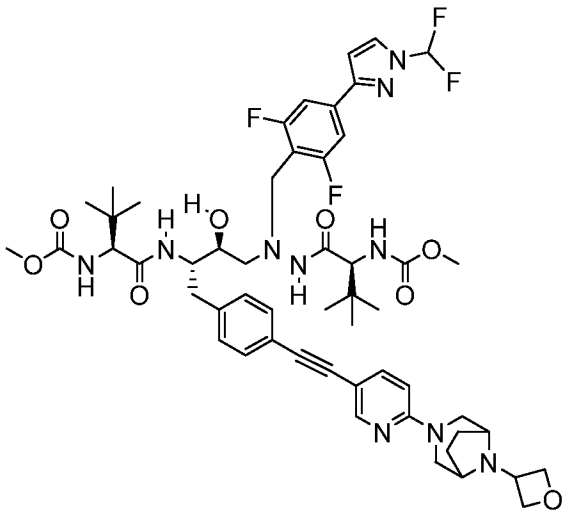
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат . Промежуточные соединения: **I3**, **P8** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1083,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,11 (d, J = 21,6 Гц, 4H), 7,72 – 7,55 (m, 3H), 7,42 – 7,29 (m, 5H), 7,22 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,88 – 6,77 (m, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,0 Гц, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 3H), 4,16 (s, 3H), 4,08 – 3,91 (m, 2H), 3,81 – 3,60 (m, 9H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 2,98 – 2,70 (m, 4H),

2,27 – 2,20 (m, 2H), 2,11 – 2,03 (m, 2H), 1,08 (d, J = 22,3 Гц, 6H), 0,80 (s, 10H).



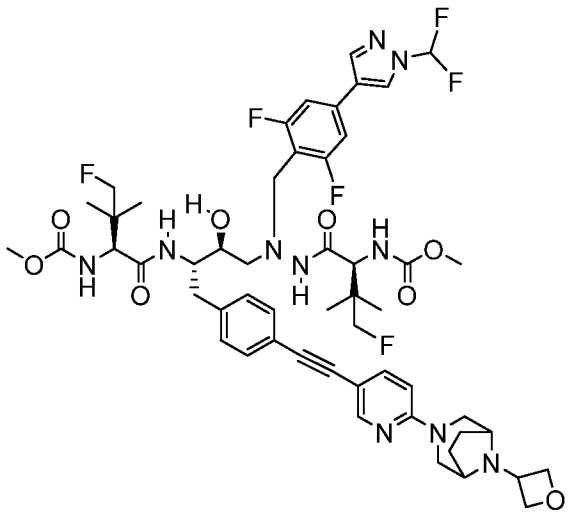
ПРИМЕР 231

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фторбензил)-16-фтор-5-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат . Промежуточные соединения: **I1a**, **A7, P8** и **S3.** **МС** (ИЭР) m/z 1083,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 – 8,06 (m, 3H), 7,70 (dd, J = 8,9, 2,3 Гц, 2H), 7,66 – 7,55 (m, 1H), 7,43 – 7,30 (m, 5H), 7,24 (d, J = 8,1 Гц, 3H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,82 (dd, J = 8,3, 5,1 Гц, 3H), 4,54 (s, 1H), 4,35 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 4,24 – 3,89 (m, 12H), 3,83 – 3,59 (m, 8H), 3,39 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 3,00 – 2,72 (m, 4H), 2,28 – 2,19 (m, 2H), 2,12 – 2,00 (m, 2H), 0,92 – 0,75 (m, 13H).



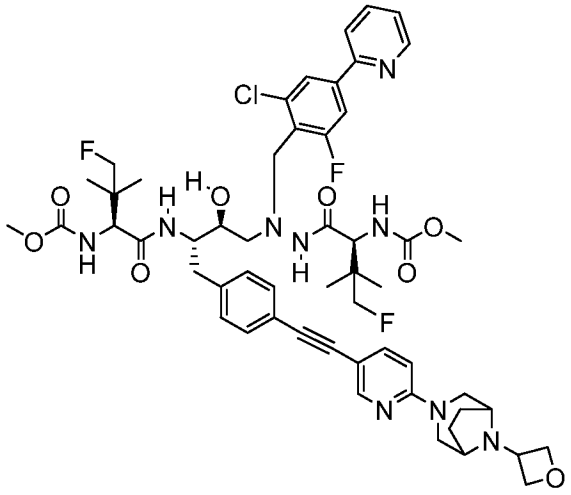
ПРИМЕР 232

Метил-((5S,8S,9S,14S)-5-(*трет*-бутил)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат . Промежуточные соединения: **I1, P4** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1047,5 $[M+H]^+$. ^{1}H 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,30 – 8,26 (m, 1H), 8,09 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 9,0, 2,5 Гц, 2H), 7,48 – 7,31 (m, 5H), 7,23 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,94 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,30 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 4,18 – 4,02 (m, 5H), 4,02 – 3,88 (m, 3H), 3,79 – 3,63 (m, 9H), 3,35 (d, J = 13,7 Гц, 2H), 2,98 – 2,77 (m, 5H), 2,24 – 2,16 (m, 2H), 2,04 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 0,87 (d, J = 21,8 Гц, 19H).



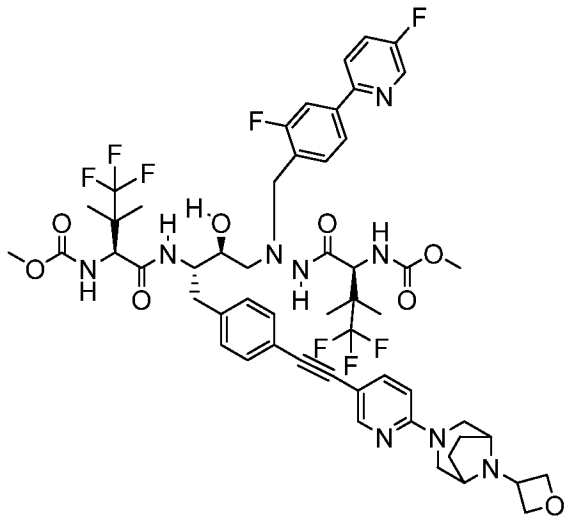
ПРИМЕР 233

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2,6-дифторбензил)-16-фтор-5-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **I1a**, **A7, P7** и **S3. МС** (ИЭР) m/z 1084,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,31 – 8,28 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 7H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,81 (dd, J = 8,0, 5,2 Гц, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,35 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 4,25 – 3,89 (m, 13H), 3,67 (d, J = 8,3 Гц, 8H), 3,37 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 2,95 – 2,78 (m, 4H), 2,26 – 2,19 (m, 2H), 2,07 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 0,95 – 0,83 (m, 13H).



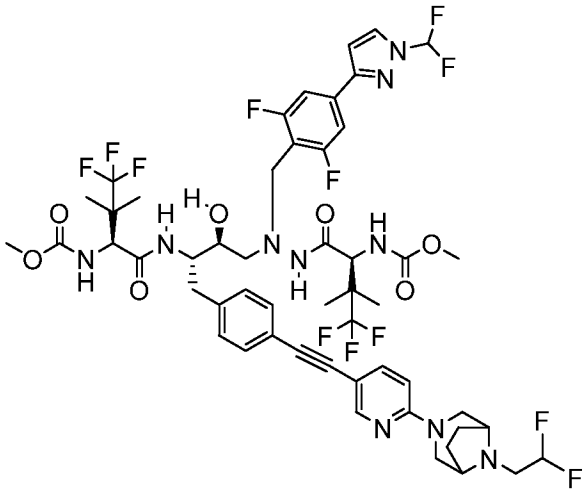
ПРИМЕР 234

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2-хлор-6-фтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-16-фтор-5-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **I1a**, **A7**, **P26** и **S3.** **МС** (ИЭР) m/z 1060,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,31 – 8,28 (m, 1H), 7,91 (q, J = 13,2, 11,5 Гц, 4H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,81 (dd, J = 8,3, 5,0 Гц, 3H), 4,52 (s, 1H), 4,35 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 4,30 – 3,96 (m, 12H), 3,73 (s, 1H), 3,66 (d, J = 16,2 Гц, 6H), 3,38 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 2,99 – 2,78 (m, 5H), 2,23 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 2,07 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 0,93 – 0,81 (m, 13H).



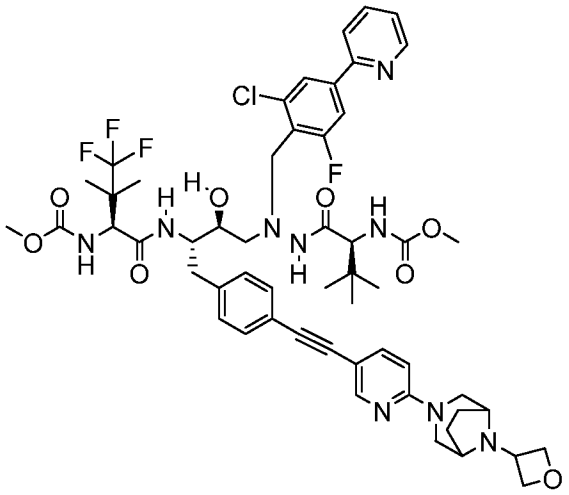
ПРИМЕР 235

Метил-((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-трифтор-11-(2-фтор-4-(5-фторпиридин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **I2**, **P14** и **S3.** **МС** (ИЭР) m/z 1116,4 $[M+H]^+$.



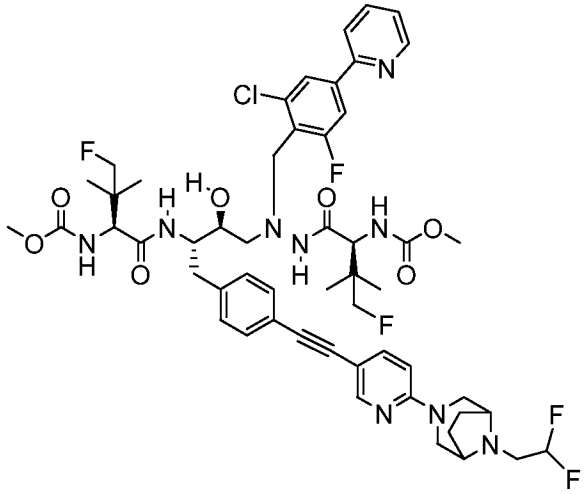
ПРИМЕР 236

Метил-((5S,8S,9S,14S)-8-(4-((6-(8-(2,2-дифторэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)-2,6-дифторбензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **P4**, **A3 и S63.** **МС** (ИЭР) m/z 1078,4 [M+H] +. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,29 – 8,24 (m, 1H), 8,18 – 8,08 (m, 2H), 7,74 – 7,61 (m, 3H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,33 – 4,28 (m, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 7H), 3,95 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 10,7 Гц, 10H), 3,42 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 2,95 – 2,73 (m, 4H), 2,29 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 2,08 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,20 – 1,08 (m, 10H), 1,03 (s, 3H).



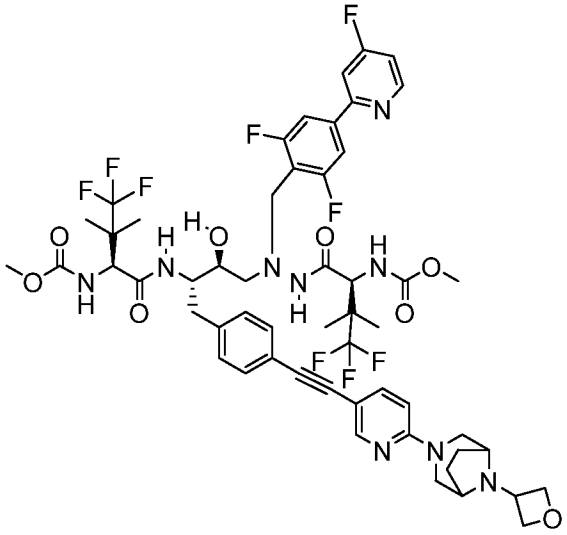
ПРИМЕР 237

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2-хлор-6-фтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **I3**, **P26** и **S3.** **МС** (ИЭР) m/z 1060,3 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,92 (dd, J = 18,0, 8,2 Гц, 3H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,42 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,81 – 4,76 (m, 3H), 4,46 – 4,23 (m, 5H), 4,18 – 4,03 (m, 5H), 3,68 (s, 5H), 3,62 (s, 3H), 3,37 (d, J = 14,0 Гц, 3H), 2,96 – 2,75 (m, 4H), 2,23 (d, J = 10,2 Гц, 2H), 2,08 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 1,12 (d, J = 16,0 Гц, 7H), 0,84 (s, 10H).



ПРИМЕР 238

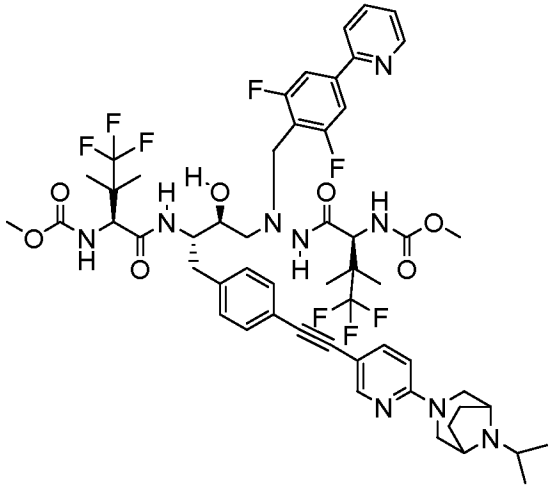
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2-хлор-6-фтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-8-(4-((6-(8-(2,2-дифторэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-16-фтор-5-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **I1a**, **A7, P26** и **S63.** **МС** (ИЭР) m/z 1068,6 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,28 – 8,24 (m, 1H), 8,00 – 7,82 (m, 4H), 7,75 – 7,65 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,88 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,31 – 3,95 (m, 15H), 3,66 (d, J = 15,6 Гц, 10H), 3,43 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 2,99 – 2,79 (m, 4H), 2,34 – 2,24 (m, 2H), 2,08 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 0,96 – 0,80 (m, 14H).



ПРИМЕР 239

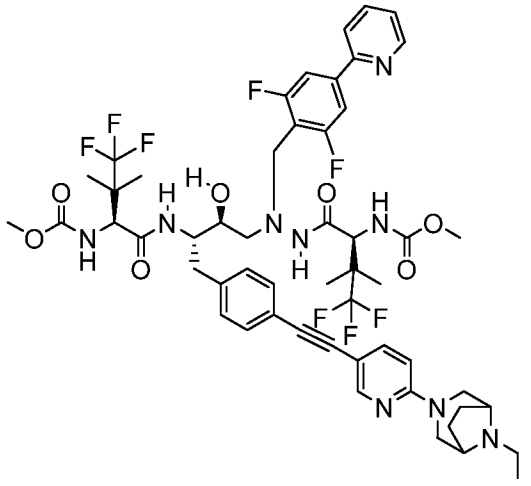
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(4-фторпиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **I2**, **P15** и **S3.** **МС** (ИЭР) m/z 1134,4 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (dd, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,78 – 7,61 (m, 5H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,44 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,33 (dd, J = 19,5, 12,0 Гц, 4H), 4,17 (d, J = 14,3 Гц, 5H), 3,98 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 16,2 Гц, 8H), 3,38 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 2,96 – 2,75 (m, 5H), 2,23 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,08 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,18 – 1,10 (m,

10H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 240

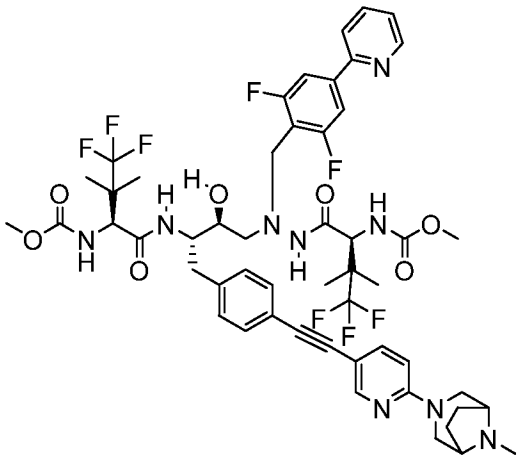
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-8-(4-((6-(8-изопропил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **I2**, **P28** и **S22.** **МС** (ИЭР) m/z 1102,1 $[M+H]^+$.



ПРИМЕР 241

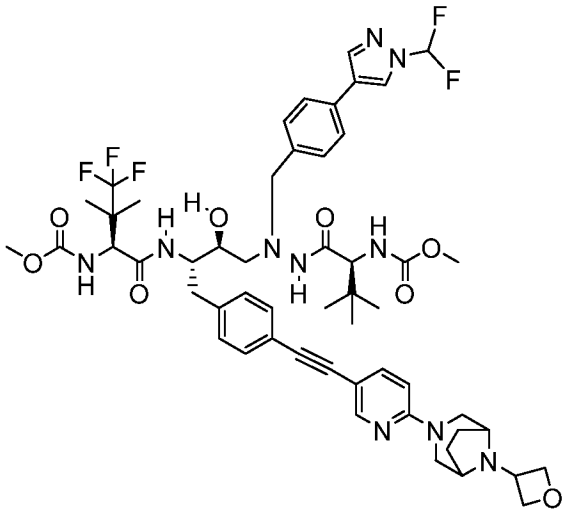
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-8-(4-((6-(8-этил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-

4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **I2**, **P28** и **S21.** **MC** (ИЭР) m/z 1088,1 $[M+H]^+$.



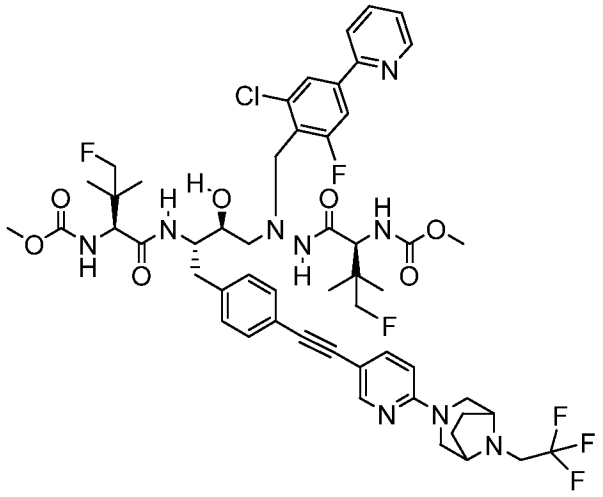
ПРИМЕР 242

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2,6-дифтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-16,16,16-трифтор-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **I2**, **P28** и **S20.** **MC** (ИЭР) m/z 1074,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,84 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 4,33 (dd, J = 19,0, 11,6 Гц, 3H), 4,20 – 4,06 (m, 5H), 3,98 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,66 (d, J = 21,3 Гц, 8H), 3,26 (s, 1H), 2,91 (d, J = 7,9 Гц, 7H), 2,31 (s, 2H), 2,07 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 1,19 – 1,10 (m, 11H), 1,03 (s, 3H).



ПРИМЕР 243

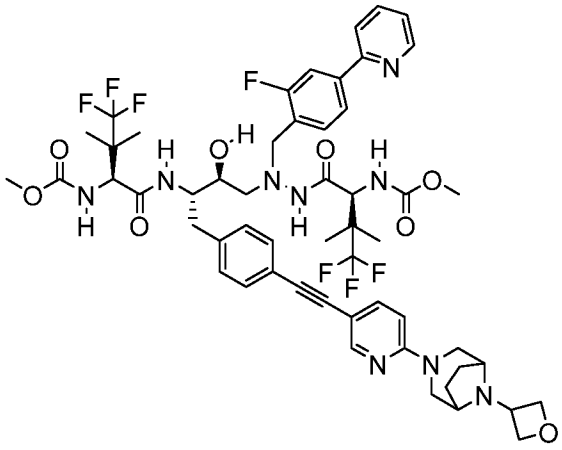
Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **I3**, **P9** и **S3.** **МС** (ИЭР) m/z 1065,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,39 – 8,28 (m, 2H), 8,08 (d, J = 26,3 Гц, 2H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,88 – 6,73 (m, 2H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 4,81 (dd, J = 8,2, 5,0 Гц, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,37 (t, J = 13,2 Гц, 3H), 4,15 (s, 3H), 3,95 (t, J = 10,7 Гц, 2H), 3,78 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 3,69 (d, J = 10,5 Гц, 5H), 3,62 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 2,90 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,79 (t, J = 11,1 Гц, 2H), 2,23 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 2,07 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,76 (s, 10H).



ПРИМЕР 244

Метил-((5S,8S,9S,14S)-11-(2-хлор-6-фтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-16-фтор-5-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-9-гидрокси-15,15-диметил-3,6,13-триоксо-8-(4-((6-(8-(2,2,2-трифторэтил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат. Промежуточные соединения: **I1a**, **A7, P26** и **S62.** **МС** (ИЭР) m/z 1086,4 $[M+H]^+$. ^{1}H 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,67 – 8,62 (m, 1H), 7,99 – 7,80 (m, 5H), 7,71 – 7,61 (m, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 7,1, 5,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,30 – 3,96 (m, 10H), 3,90 (d, J =

9,1 Гц, 1H), 3,84 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,77 – 3,46 (m, 10H), 3,23 – 3,11 (m, 3H), 2,99 – 2,80 (m, 5H), 2,08 – 1,98 (m, 3H), 1,78 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 0,95 – 0,80 (m, 12H).



ПРИМЕР 245

Метил-((5S,8S,9S,14S)-16,16,16-трифтор-11-(2-фтор-4-(пиридин-2-ил)бензил)-9-гидрокси-15,15-диметил-8-(4-((6-(8-(оксетан-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-3-ил)этинил)бензил)-3,6,13-триоксо-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2-окса-4,7,11,12-тетраазагексадекан-14-ил)карбамат (ABC). Промежуточные соединения: **I2, P29** и **S3.** МС (ИЭР) m/z 1098,7 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,65 – 8,61 (m, 1H), 8,29 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,92 (dd, J = 18,5, 7,8 Гц, 2H), 7,75 – 7,62 (m, 4H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 4,82 – 4,76 (m, 2H), 4,53 – 4,12 (m, 10H), 3,99 (d, J = 13,7 Гц, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,37 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 2,86 (dd, J = 31,3, 7,8 Гц, 4H), 2,22 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 2,07 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 1,18 – 1,05 (m, 9H), 0,94 (s, 3H).

4. Биологические методы анализа

Анализ ВИЧ в MT-4

Соединения исследовали в формате высокоскоростного анализа с 384 лунками на их способность ингибировать репликацию ВИЧ-1 (IIIB) в клетках MT-4. Соединения серийно разводили (1:3) в ДМСО в 384-луночных полипропиленовых планшетах и дополнительно разведены в 200 раз в полной питательной среде RPMI (10% FBS, 1% P/S) с использованием Biotek Micro Flow и акустического диспенсера (acoustic dispenser) Agilent ECHO. Каждый планшет содержал вплоть до 8 испытываемых соединений,

отрицательный контроль (без лекарственного средства) и 5 мкМ AZT в качестве положительного контроля. Клетки MT-4 предварительно инфицировали либо 10 мкл RPMI (инфицированы имитационно), либо свежеприготовленным разведением 1:250 исходного концентрата ВИЧ-1 (IIIB) (concentrated virus stock). Инфицированные и неинфицированные клетки MT-4 дополнительно разбавляли полной питательной средой RPMI и рассевали в каждом планшете с помощью диспенсера Micro Flow. После 5-дневной инкубации во влажной камере с контролем температуры (37 °C) в аналитические планшеты добавляли Cell Titer Glo (Promega) с целью количественного измерения люциферазы. Значения EC_{50} и CC_{50} определяли как концентрацию соединения, вызывающую снижение сигнала люминесценции на 50%, и вычисляли их с использованием сигмоидальной дозозависимой модели при построении кривых. Данные по конкретным соединениям представлены ниже в таблице 1.

Анализ противовирусной активности к ВИЧ высокого разрешения на MT-4 (MT-4 HIV high resolution antiviral assay)

Протокол анализа идентичен тому, что описан для анализа противовирусной активности на MT-4 со следующими изменениями: каждое лекарственное вещество анализировали в 2 сериях в четырех повторностях в разных стартовых концентрациях для каждой серии и на планшете проводили 19 разведений в 1,5 раза. На основании этого была построена кривая ингибирования с 40 точками для каждого соединения. Данные анализировали и определяли коэффициент Хилла в Graph Pad Prism (San Diego, CA). EC_{95} вычисляли по формуле $EC_{95} = (19)^{1/\text{коэфф. Хилла}} \times EC_{50}$. Для конкретных соединений определяли значения HD, которые представлены ниже в таблице 5, как показано в иллюстративном примере.

Протокол определения стабильности в микросомах печени

На 3-х различных видах в двух повторах проводили анализ исследуемых соединений и одного соединения в качестве контроля (верапамил).

Общие условия:

Концентрация исследуемого соединения: 1 мкМ; концентрация белка: 0,5 мг/мл (для микросом печени собаки, крысы и человека); Кофактор: раствор NADPH-регенерационной системы (NRS); Временные точки: 2, 12, 25, 45 и 65 минут.

Состав реакционной смеси (в каждой инкубационной лунке) включает:

5 мкл соединения (50 мкМ маточного раствора, 50:50 ACN:H2O)

25 мкл раствора NRS
6,25 мкл 20 мг/мл микросом печени
213,75 мкл 100 мМ KPO4, pH 7,4
---
250 мкл общий объем

Реакцию инициировали при температуре инкубации в 37°C добавлением NADPH-регенерационной системы, в каждой временной точке извлекали по 25 мкл реакционной смеси и добавляли их на планшет с 225 мкл гасящего раствора (50 % MeOH, 25 % ACN, 25 % H2O и 200 нМ лабеталола в качестве внутреннего стандарта). После планшеты подвергали перемешиванию вихревым способом, центрифугировали в течение 30 минут для удаления белков. Примерно 100 мкл супернатанта извлекали в новый планшет и разбавляли 150 мкл воды. Примерно 20 мкл смеси вводили в систему ЖХ/МС/МС для наблюдения эффекта соединений. Измеренное значение *in vitro* t1/2 использовали для расчета значений CL_{int}. Данные приведены ниже в таблице 1 и на фигуре 1.

ТАБЛИЦА 1

Соединение	**EC_{50} (нМ)**	**Предпол. клиренс у крысы (л/ч/кг)**	**Предпол. клиренс у собаки (л/ч/кг)**	**Предпол. клиренс у человека (л/ч/кг)**
1	-	-		-
2	2,64			
3	6,95			
4	2,82			
5	4,37			
6	3,56	0,22		<0,11
7	3,61	0,21		<0,11
8	2,46			
9	10,13			

10	3,46			
11	3,72	0,18		0,18
12	3,11			
13	6,3			
14	4,39	1,13		0,66
15	4,22			
16	4,64	0,45		<0,11
17	7,24			
18	5	1,03		0,13
19	8,43	0,29		<0,11
20	4,39	0,18		0,34
21	2,32			
22	3,24			
23	4,82	0,22	0,21	<0,11
24	3,82			
25	3,19	1,41		0,16
26	4,24	1,6		<0,11
27	3,5			
28	4,56			
29	4,02			
30	4,44			
31	3,06	0,75		<0,11

32	2,65	0,59		<0,11
33	4,71			
34	5,26			
35	3,54	2,1	1,74	<0,11
36	3,68	0,27		<0,11
37	6,75	0,32		<0,11
38	6,13			
39	2,57	0,54		0,15
40	3,89	0,5		0,13
41	3,58			
42	3,18			
43	2,87	1,01	1,66	0,16
44	3,97	2,54		0,13
45	2,56	0,92		<0,11
46	4,34	0,19	1,64	<0,11
47	7,18			
48	114,29	0,18		<0,11
49	37,3			
50	4,31	<0,18		<0,11
51	2,8			<0,11
52	8,15	<0,18		0,14
53	2,98	0,2		0,51

54	8,47			
55	4,44			
56	3,59	0,19	1,47	0,17
57	2,91	<0,18		<0,11
58	4,79	0,24		<0,11
59	3,38	0,83		0,6
60	3,42	0,65		0,12
61	4,11	<0,18		<0,11
62	8,83			
63	4,25	0,2	0,86	<0,11
64	5,4			
65	7,7			
66	14,52			
67	6,25	1,43		0,41
68	7,25	0,61		<0,11
69	3,24	<0,18		<0,11
70	4,79	<0,18		<0,11
71	3,37	<0,18	0,47	<0,11
72	5,19	<0,18		0,14
73	4,72	<0,18		0,13
74	6,79	0,2	1,53	0,17
75	3,41	0,21		<0,11

76	3,53			
77	2,49	0,25		<0,11
78	6,27	<0,18		<0,11
79	3,53	<0,18		<0,11
80	3,13			
81	4,39	0,39		<0,11
82	4,4	0,44		0,82
83	17,25			
84	3,23			
85	3,78	0,19		0,13
86	2,61	<0,18		<0,11
87	4,26	0,23		0,13
88	4,57	<0,18	1,63	<0,11
89	3,32	<0,18	1,67	<0,11
90	3,45	0,67		0,14
91	3,69			
92	3,72			
93	2,49	1,13		0,19
94	2,57			
95	2,44	1,39		0,38
96	2,33			
97	4,54	0,31		0,46

98	4,97	0,65		0,26
99	7,96	0,26		<0,11
100	7,96			
101	4,22	<0,18		<0,11
102	5,68	<0,18		0,18
103	4,84	0,32		0,16
104	4,97			
105	3,16			0,39
106	4,04			
107	2,23			1,1
108	7,23			
109	59,71			
110	30,8			
111	7,22			
112	4,45	0,32		<0,11
113	6,01			
114	5,1	0,28		<0,11
115	3,19	<0,18		0,12
116	2,79	0,39		0,19
117	4,15			
118	10,61			
119	3,66	0,27	1,35	<0,11

120	5,36	0,53		0,14
121	3,31	<0,18		<0,11
122	4,57			<0,11
123	4,16	<0,18		<0,11
124	6,32	0,5		<0,11
125				
126	4,13	<0,18		0,45
127	4,19	1,3		0,54
128	3,16	0,37		0,15
129	3,62			<0,11
130	3,41	<0,18		0,32
131	5,24			<0,11
132	18,24			
133	3,44	<0,18		<0,11
134	5,52	<0,18		<0,11
135	3,64			
136	3,85			
137	3,31			
138	2,32	0,95		0,17
139	3,92			
140	5,09			
141	6,68			

142	8,78			
143	7,79			
144	5,12			0,95
145	5,06			<0,11
146	8,17			<0,11
147	6,79			<0,11
148	6,95			
149	8,3			
150	5,86			
151	4,82			
152	6,16			
153				
154	4,81	<0,18		<0,11
155	8,95			
156	17,04			
157	4,53			
158	4,37	0,22		<0,11
159	3,83			<0,11
160	5700			
161	14			<0,11
162	12,25			
163	2,32			<0,11

164	7,89			
165	4,05	3,2		0,56
166	7,06			
167	4,97			<0,11
168	5,48	2,42		0,19
169	6,76			
170	4,13	<0,18		<0,11
171	4,59	0,215	0,27	<0,11
172	5,86			
173	2,55	1,2		<0,11
174	2,33	0,69		0,18
175	2,17	0,7		0,67
176	3,36	0,75		<0,11
177	8,12			
178	10,32			
179	3,55	0,27		0,33
180	3,69	<0,18		<0,11
181	8,5			
182	8,82			
183		-		-
184	3,66	<0,18		<0,11
185	2,58	0,31		0,32

186	4,74			<0,11
187	4,7			
188	9			
189	5,47			
190	7,06			
191	17,42			
192	2,89	0,36	1,04	0,22
193	2,78			
194	7,2			
195	2,76	0,52		0,12
196	10,54			
197	2,61	0,32		<0,11
198	2,19	0,33		<0,11
199	2,72	0,48	0,91	<0,11
200	4,36	0,19		<0,11
201	2,67	0,49		0,27
202	9,67			
203	5,02	1,09		0,32
204	3,18	0,48		0,19
205	5,25			
206	3,7	1,03		0,41
207	2,46	0,92		0,25

208	2,51	0,74		0,16
209	3,19	1,21		1,12
210	14,98	<0,18		0,18
211	5,75			
212	4,97	0,33		0,33
213	4,86			
214	12,33	<0,18		<0,11
215	18,21			
216	114,29			
217	113,31			
218	2,99	0,45		0,92
219	4,1	0,24	0,19	<0,11
220	7,66	0,34	0,46	<0,11
221	4,49	0,28	0,14	<0,11
222	12,93			
223	12,88			
224	4,12			
225	4,26			
226	14,93			
227	2,9			
228	1,66			
229	7,86	0,26		<0,11

230	3,97			
231	2,77			
232	2,47			
233	2,71	<0,18		<0,11
234	2,54			
235	16,74			
236	37,03			
237	4,89			
238	12,3			
239	4,45	<0,18		<0,11
240	5,62			
241	6,57			
242	3,45			
243	5,32			
244	19,53			
245	3,59			
Дарунавир (DRV)		2,8	1,2	1,2
Атазанавир (ATV)		3,7	1,4	1,07

Определение предполагаемого клиренса у человека с применением трития (3H):

Для некоторых соединений получали аналоги, меченные тритием, для последующего определения с более высоким разрешением их предполагаемого клиренса у человека.

Указанные исследования проводили, как описано выше, с использованием меченных тритием аналогов. Данные по этим соединениям приведены ниже в таблице 2, а также представлены на фигуре 1 (примечание: ATV и DRV не были мечены тритием).

Таблица 2

Соединение	**Предполагаемый клиренс у человека с применением 3H**
23	0,07
36	0,1
46	0,04
51	0,11
58	0,05
88	0,08
73	0,09
75	0,11
89	0,08
101	0,08
112	0,11
153	0,43
170	0,05
171	0,02
173	0,14
176	0,09
199	0,15
208	0,11
239	0,13

Определение фармакокинетического профиля

ФК у собаки

Для введения в/в инфузии исследуемое соединение готовили в 5% EtOH, 55% ПЭГ 300 и 40% воды (pH 2, HCl), а также для перорального приема готовили в 5% этанола, 55% ПЭГ 300, 1% Твин 80 и 39% воды (pH 2). Каждая группа с приемом соединения состояла из трех подвергавшихся до этого воздействию самцов породы бигль. На момент приема масса тела животных составляла от 9 до 12 кг. Животные не принимали пищу в течение ночи перед введением дозы и вплоть до четырех часов после приема. Исследуемый образец вводили путем внутривенной инфузии в течение 30 минут. Скорость инфузии корректировали в соответствии с массой тела каждой особи для доставки дозы в 0,5 или 1,0 мг/кг. В группе с пероральным приемом исследуемый образец вводили перорально через желудочный зонд в объемной дозе 2 мл/кг.

У каждого животного в группе с в/в введением забор серийных образцов венозной крови (примерно по 1,0 мл каждый) проводили до введения дозы и через 0,25; 0,48; 0,58; 0,75; 1,0; 1,5; 2; 4; 8; 12 и 24 часа после приема дозы; в группе с пероральным приемом забор образцов крови проводили до введения дозы и через 0,25; 0,50; 1; 2 4; 6; 8;12 и 24 часа после приема дозы. Забор образцов крови осуществляли в пробирки Вакутайнер™, содержащие ЭДТА-К2 в качестве антикоагулянта и немедлено помещали их на жидкий лед до момента центрифугирования с целью получения плазмы. Для измерения концентрации исследуемого соединения в плазме использовали метод ЖХ/МС/МС. Для данных по концентрации в плазме-время проводили некомпартментный фармакокинетический анализ. Данные по конкретным соединениям представлены ниже на фигуре 2 и в таблице 3. V_{SS} = кажущийся объем распределения, t1/2 = период полувыведения, F = пероральная биодоступность.

Таблица 3

Соединение	**CL (л/ч/кг) при в/в у собаки**	**V_{SS} (л/кг) при в/в у собаки**	**$T_{1/2}$ (ч) при в/в у собаки**	**F (%) при п/о у собаки**	**ДОЗА (мг/кг) при п/о у собаки**
58	0,47	6,34	13,8	18	2
63	0,28	2,4	8,16		

170	1,39	4,35	7,62	2,45	2
171	0,26	3,12	13,4	23	2
DRV	2,7	0,87	0,37	38	2
ATV	1,0	0,90	1,3	48	10

ФК у крысы:

Для введения в/в инфузии исследуемое соединение готовили в 5% этанола, 55% ПЭГ 300 и 40% воды (pH 2), для перорального введения готовили в 5% этанола, 55% ПЭГ 300, 1% Твин 80 и 39% воды (pH 2). Каждая группа с приемом соединения состояла из трех не получавших до этого препаратов самцов крыс SD. На момент приема масса тела животных составляла от 0,27 до 0,32 кг. Животные не принимали пищу в течение ночи перед введением дозы. Испытуемый образец вводили путем внутривенной инфузии в течение 30 мин. Скорость инфузии корректировали в соответствии с массой тела каждой особи для доставки дозы 0,5 или 1,0 мг/кг. В группе с пероральным приемом исследуемый образец вводили перорально через желудочный зонд. У животных в группе с в/в введением забор серийных образцов венозной крови (примерно по 0,3 мл каждый) проводили до введения дозы и через 0,25; 0,48; 0,58; 0,75; 1,0; 1,5, 3, 6, 8, 12 и 24 часа после введения дозы. У животных в группе с пероральным приемом забор образцов крови проводили до введения дозы и через 0,25; 0,50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 часа после введения дозы. Забор образцов крови осуществляли в пробирки Вакутайнер™, содержащие ЭДТА-K2 в качестве антикоагулянта и немедленно помещали их на жидкий лед до момента центрифугирования с целью получения плазмы. Для измерения концентрации исследуемого соединения в плазме использовали метод ЖХ/МС/МС. Для данных по концентрации в плазме-время проводили некомпартментный фармакокинетический анализ.

Данные по конкретным соединениям представлены, соответственно, в таблице 4 на фигуре 3.

Таблица 4

Соединение	**CL (л/ч/кг) при в/в у крысы**	**V_{SS} (л/кг) при в/в у крысы**	**$T_{1/2}$ (ч) при в/в у крысы**	**F (%) при п/о у крысы**	**ДОЗА (мг/кг) при п/о у крысы**

36	0,32	5,99	15,7	16,4	2,5
46	0,45	4,22	9,22	13	2,5
56	0,85	7,44	8,77	34,1	2,5
57	0,36	2,45	6,28	23,2	2,5
58	0,48	6,68	12,8	37,2	2,5
61	0,43	6,5	12,9	18,5	2,5
63	0,42	5,46	11,9	19	2,5
71	0,9	7,26	9,27	24,6	2,5
73	0,32	3,34	9,43	35	2,5
74	0,39	5,07	11,6	35,8	2,5
79	0,77	4,07	5,13	13,1	2,5
89	0,3	3,53	10,2	44,2	2,5
101	0,48	6,07	10	38,4	2,5
130	0,39	5,27	11,5	55,7	2,5
170	0,35	3,32	9,38	36,6	2,5
171	0,32	8,11	22,5	39	2,5
180	0,39	0,52	2,81	4,29	2,5
199	0,46	1,07	2,09	14,7	2,5
221	0,32	4,41	11,5	19,9	2,5
239	0,4	5,49	12,9	26,3	2,5
DRV	2,2	0,73	0,32	24	2,0
ATV	2,7	0,87	0,37	38	5,0

Скрининг устойчивости к ингибиторам протеазы

Значения EC_{50} для некоторых соединений в отношении устойчивых к ИП мутантных вирусов определяли в 5-ти дневном мультицикловом анализе жизнеспособности клеток с оценкой защитного эффекта от цитопатического действия (ЦПД). В кратком изложении клетки МТ-2 при плотности в 2 $x10^6$ клеток/мл инфицировали в массе (bulk infected) с помощью WT или мутантных вирусов при множественности заражения (MOI) 0,01 при медленном покачивании культуры в течение 3 часов при 37°С и затем добавляли в трех повторностях в 96-луночные планшеты (Corning Life Sciences, Tewksbury, MA, USA). Клетки инкубировали в полной питательной среде RPMI, содержащей лекарственное вещество по 10 точкам с 3-х кратным серийным разведением (ДМСО с конечной концентрацией 0,5%), в течение пяти дней при 37°С в 5% CO_2. По истечении данного времени в каждую лунку добавляли по 100 мкл реагента CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, USA) и подсчитывали число сигналов люминесценции на планшетном анализаторе EnVision (Perkin-Elmer, Inc., Waltham, MA, USA). Значения EC_{50}, определяемые как концентрация лекарственного средства, индуцирующая 50% защиту от уничтожения клеток, вызванного ВИЧ, вычисляли как минимум по трем независимым экспериментам, проводимым в четырех повторах с использованием программного обеспечения XLFit™ (IDBS, Ltd., Guildford, Surrey, UK) и нелинейного регрессионного анализа. В качестве иллюстративного примера ниже на фигуре 4 представлены данные по соединению из примера 58 (GSPI1) в сравнении с другими ингибиторами протеазы ВИЧ (атазанавир и дарунавир).

Анализ вирусологического прорыва в клетках МТ- 2.

Клетки МТ-2 инфицировали ВИЧ-1_{IIIB} (Advanced Biotechnologies, Eldersburg, MD, USA) при относительно высокой множественности заражения (MOI=0,05) в течение 3 часов и рассевали по 24-луночным планшетам при 2 x 10^5 клеток на лунку. Лекарственные средства добавляли в лунки 16 часов спустя как минимум в четырех повторностях при фиксированном ряде (fixed mutiples) их значений EC_{50}. Каждые 3-4 дня клетки разбавляли (1:5) в свежеприготовленной среде для выращивания культур клеток, содержащей концентрации лекарственного средства в том же ряде (multiple of) значений EC_{50}, и наблюдали за вызываемым вирусом цитопатическим действием (ЦПД) в течение 32 дней. Из лунок собирали бесклеточные вирусные супернатанты, проявляющие ЦПД >80%, и хранили их в замороженном виде при -80°С до проведения дальнейшего анализа. В качестве иллюстративного примера ниже на фигуре 5 представлены данные, относящиеся

к соединению из примера 58 (GSPI1), в сравнении с другими ингибиторами протеазы ВИЧ (атазанавир, дарунавир) и эфавирензом.

Генотипический анализ «прорывных» вирусов (breakthrough viruses)

Общую РНК очищали из безклеточных супернатантов, полученных в каждой лунке с положительным результатом на ЦПД и на p24, с использованием набора Qiagen Viral RNA Isolation (Qiagen, Valencia, CA, USA). Кодирующие области, таргетируемые каждым лекарственным веществом, амплифицировали с помощью одностадийной RT-PCR (Qiagen) и продукты подвергали секвенированию ДНК. Изменения в последовательности идентифицировали по выравниванию с последовательностями внесенного вируса с использованием Sequencher (Gene Codes Corp., Ann Arbor, MI, USA) и определяли замещение аминокислот (substitutions determined).

Метод равновесного диализа

Объединенную плазму (по меньшей мере от 3 мужчин и 3 женщин) получали из Bioreclamation IVT. Натриевую соль ЭДТА использовали в качестве антикоагулянта. 10% плазму разбавляли в 0,133 М фосфатном буфере, содержащем 1,5% (масса/объем) натриевую соль ЭДТА. Среда для выращивания культур клеток RPMI, содержащая 10% ФБС, была предоставлена отделом биологии Gilead Sciences, Inc.

Анализ связывания с белками плазмы: Исследования проводили в двух или трех повторностях с помощью диализатора Dianorm Equilibrium (Harvard Apparatus, Holliston MA), каждая ячейка в котором состояла из полупроницаемой мембраны (рабочий диаметр - 2,4 см), разделяющей две полуячейки из ПТФЭ по 1 мл (Weder HG, Schildknecht J, Kesselring P. A new equilibrium dialyzing system. *American Laboratory.* 1971; 10: 15-21). Перед проведением исследования диализную мембрану вымачивали в течение примерно одного часа в 0,133 М фосфатном буфере, pH 7,4. 10% плазму и среду для выращивания культур клеток с добавлением 1 мкМ соединения (1 мл) помещали на противоположные стороны собранной диализной ячейки и затем диализные ячейки медленно вращали на водяной бане при 37°C. После установления равновесия образцы, содержащие матрикс по обе стороны, отливали в предварительно взвешенные полипропиленовые пробирки. Образцы 10% плазмы после диализа переносили в центрифужные пробирки, содержащие по 1 мл чистой среды для выращивания культур клеток. Образцы среды для выращивания культур клеток после диализа переносили в центрифужные пробирки, содержащие по 1

мл чистой 10% плазмы. Массу всех образцов измеряли и регистрировали для вычисления изменения в объеме (volume shift) и степени извлечения (recovery).

Образцы отделяли от белков обработкой в четырех объемах смеси ацетонитрила 90% (об./об.) и метанола 10% (об./об.), содержащей внутренний стандарт ЖХ-МС. Образцы центрифугировали при 15 000 об./мин при 4°C в течение 15 мин и извлекали аликвоты супернатанта по 200 мкл и смешивали их с равным объемом воды. Образцы перемешивали вихревым способом в течение 2 мин, и затем аликвоты (10 мкл) подвергали анализу ЖХ/МС/МС.

Анализ данных

Степень связывания аналита в плазме в сравнении со средой для выращивания культур клеток рассчитывали с использованием следующего уравнения:

Степень связывания = $C_{10\% \text{ плазма}}/C_{СВК}$

где $C_{10\% \text{ плазма}}$ представляет собой концентрацию после диализа в 10% плазме (определяемую с помощью PAR), и $C_{СВК}$ представляет собой концентрацию после диализа в среде для выращивания культур клеток (определяемую с помощью PAR), соответственно. Каждую концентрацию корректировали гравиметрически с учетом происходящих во время диализа изменений объема жидкости в диализных ячейках.

Анализ Ki протеазы

Активность ингибитора измеряли с применением ферментного анализа с флуорогенным считыванием (readout). К реакционному буферу, содержащему 100 мМ ацетата аммония с pH 5,3, 100 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА, 1 мМ ДТТ, 0,25 мг/мл БСА и 1% ДМСО, добавляли 2,5 нМ рекомбинантной протеазы ВИЧ и исследуемое соединение в одной из различных концентраций. После 20-минутной предварительной инкубации ферментативную реакцию начинали путем добавления флуорогенного субстрата (2-аминобензоил)Thr-Ile-Nle-(p-нитро)Phe-Gln-Arg (Bachem) до конечной концентрации в 40 мкМ. Общий объем анализируемого раствора составлял 100 мкл. Реакцию оценивали в течение 20 минут на планшетном анализаторе Tecan Infinite M1000 при длине волны возбуждения 320 нм и длине волны детектирования 420 нм. Наклоны кривых процесса являлись мерой скорости реакций. Скорости реакций были отложены в виде зависимости от концентрации ингибитора, и полученные данные подходили для вычисления значений

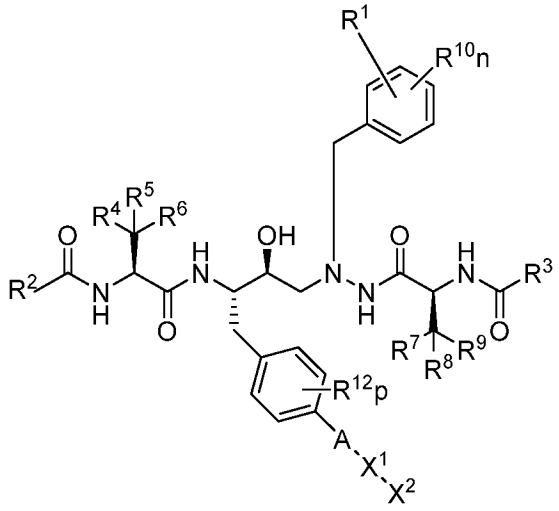
K_i с помощью уравнения прочного связывания, описанного Моррисоном (Biochim. Biophys. Acta 1969, 185, 269-286).

Таблица 5: Активность соединения 58, DRV и ATV

	Соединение 58	**Дарунавир**	**Атазанавир**
Ki (нМ)	0,060	<0,030	0,035
EC_{50} (нМ)	6,8	7,2	9,7
Коэффициент Хилла	5,8	2,9	3,1
EC_{95} (нМ)	11,4	19,9	25
EC_{95} (нМ) с поправкой на белки	353	42	75

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой 5-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный 5-10-членный гетероцикл или указанный 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^a;

каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, O-R^{2A}, C_{1-2} алкил-O-R^{2A}, N-$(R^{3A})_2$ или C_{1-2} алкил-N-$(R^{3A})_2$,

где каждый R^{2A} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S,

где каждый R^{3A} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $COO(R^e)$,

и где каждый C_{3-6} циклоалкил или 4-10-членный гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами R^f, где каждый R^f независимо представляет собой C_{1-2} алкил или галоген;

R^4 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

R^7 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} алкокси или C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^5, R^6, R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-2} алкил, C_{1-2} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

и где два или более из R^4, R^5 и R^6 или два или более из R^7, R^8 и R^9 необязательно объединены с образованием одной или более C_{3-6} циклоалкильных групп, которые необязательно замещены 1-4 группами, выбранными из галогена, C_{1-2} алкила и C_{1-2} галогеналкила;

каждый R^{10} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-4} алкокси, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

n составляет от 0 до 4;

каждый R^a независимо представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил с 1-2 группами, выбранными из гидроксила и C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-6} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, который необязательно замещен группой R^{a1}, или O-R^{3B},

где R^{3B} представляет собой C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{a1}, или 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный группой R^{a1},

где каждый R^{a1} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-4} галогеналкил или 4-8-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

A представляет собой этинил или связь;

X^1 представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где каждый 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами R^b;

X^2 представляет собой водород или 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный 4-10-членный гетероциклил необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-5 группами R^b;

R^{11} представляет собой C=O(R^c), CH_2(R^d), $S(O)_{1-2}$(C_{1-4} алкил), $S(O)_{1-2}C_{3-6}$ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5

гетероатомов, выбранных из N, O и S, или 5-9-членный гетероарил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где каждый 4-10-членный гетероциклил или 5-9-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^b;

каждый R^b независимо представляет собой галоген, оксо, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил с 1-2 группами, выбранными из гидроксила и C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси или $COO(R^e)$;

R^c представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, $N(R^e)_2$, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещены 1-5 группами R^b;

R^d представляет собой $COO(R^e)$, $N(R^e)_2$, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный C_{3-6} циклоалкил и указанный 4-6-членный гетероциклил необязательно замещены 1-5 группами R^b;

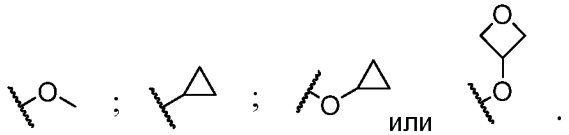
каждый R^{12} представляет собой C_{1-2} алкил, галоген, $-OC_{1-2}$ алкил или циано;

каждый p составляет от 0 до 4;

и каждый R^e независимо представляет собой водород или C_{1-4} алкил.

2. Соединение по п. 1, в котором каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или $O\text{-}R^{2A}$, где R^{2A} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил или 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

3. Соединение по п. 1 или 2, в котором каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой:



4. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором каждый R^2 и R^3 представляет собой метокси.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, в котором R^4 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, в котором R^4 представляет собой C_{1-4} галогеналкил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, в котором R^4 представляет собой CF_3.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, в котором R^7 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, в котором R^7 представляет собой C_{1-4} галогеналкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, в котором R^7 представляет собой CF_3.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, в котором R^5 и R^6 представляют собой C_{1-2} алкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, в котором R^5 и R^6 представляют собой метил.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, в котором R^8 и R^9 представляют собой C_{1-2} алкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-13, в котором R^8 и R^9 представляют собой метил.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, в котором n составляет 2.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, в котором каждый R^{10} представляет собой галоген.

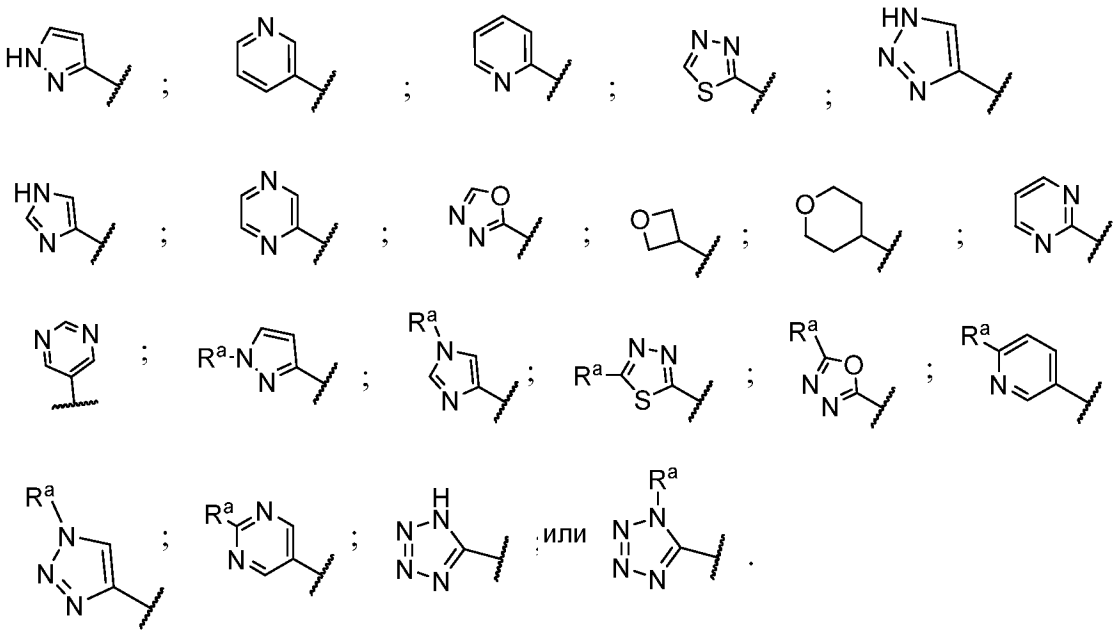
17. Соединение по любому из пп. 1-16, в котором каждый R^{10} представляет собой фтор.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, в котором A представляет собой этинил.

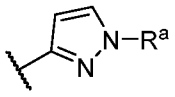
19. Соединение по любому из пп. 1-18, в котором R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем указанный 5-6-членный гетероцикл или указанный 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 группами R^a.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, в котором R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и необязательно замещен 1-3 группами R^a.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, в котором R^1 независимо представляет собой:

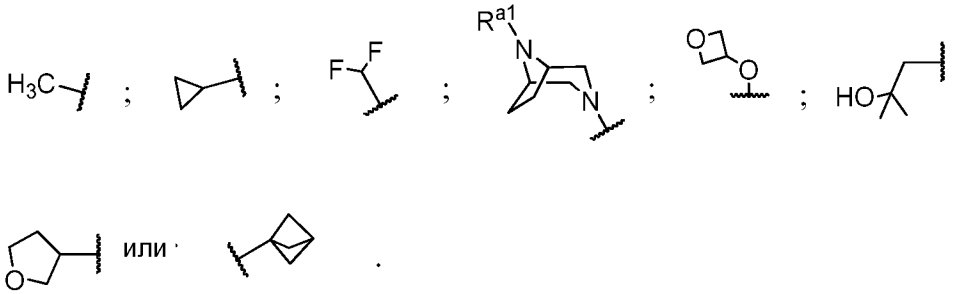


22. Соединение по любому из пп. 1-21, в котором R^1 представляет собой:



23. Соединение по любому из пп. 1-22, в котором R^a независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил с 1-2 группами, выбранными из гидроксила и C_{1-4} алкокси, или C_{1-4} галогеналкил.

24. Соединение по любому из пп. 1-22, в котором R^a представляет собой:



25. Соединение по любому из пп. 1-24, в котором R^a представляет собой C_{1-4} галогеналкил.

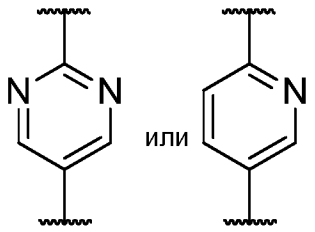
26. Соединение по любому из пп. 1-25, в котором R^a представляет собой:

.

27. Соединение по любому из пп. 1-26, в котором X^1 представляет собой 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где каждый 6-членный арил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами R^b.

28. Соединение по любому из пп. 1-27, в котором X^1 представляет собой пиримидин или пиридин.

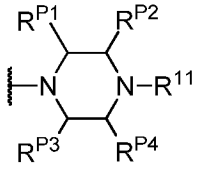
29. Соединение по любому из пп. 1-28, в котором X^1 представляет собой:



.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, в котором X^2 представляет собой 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, и необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-5 группами R^b.

31. Соединение по любому из пп. 1-30, в котором X^2 представляет собой



, где:

a) каждый R^{P1}, R^{P2}, R^{P3} и R^{P4} представляет собой водород;

b) R^{P1} и R^{P3} объединены с образованием группы $–CH_2-$ или $–CH_2CH_2-$, и каждый R^{P2} и R^{P4} представляет собой водород;

c) R^{P2} и R^{P4} объединены с образованием группы $–CH_2-$ или $–CH_2CH_2-$, и каждый R^{P1} и R^{P3} представляет собой водород;

d) R^{P1} и R^{P4} объединены с образованием группы $–CH_2-$, и каждый R^{P2} и R^{P3} представляет собой водород; или

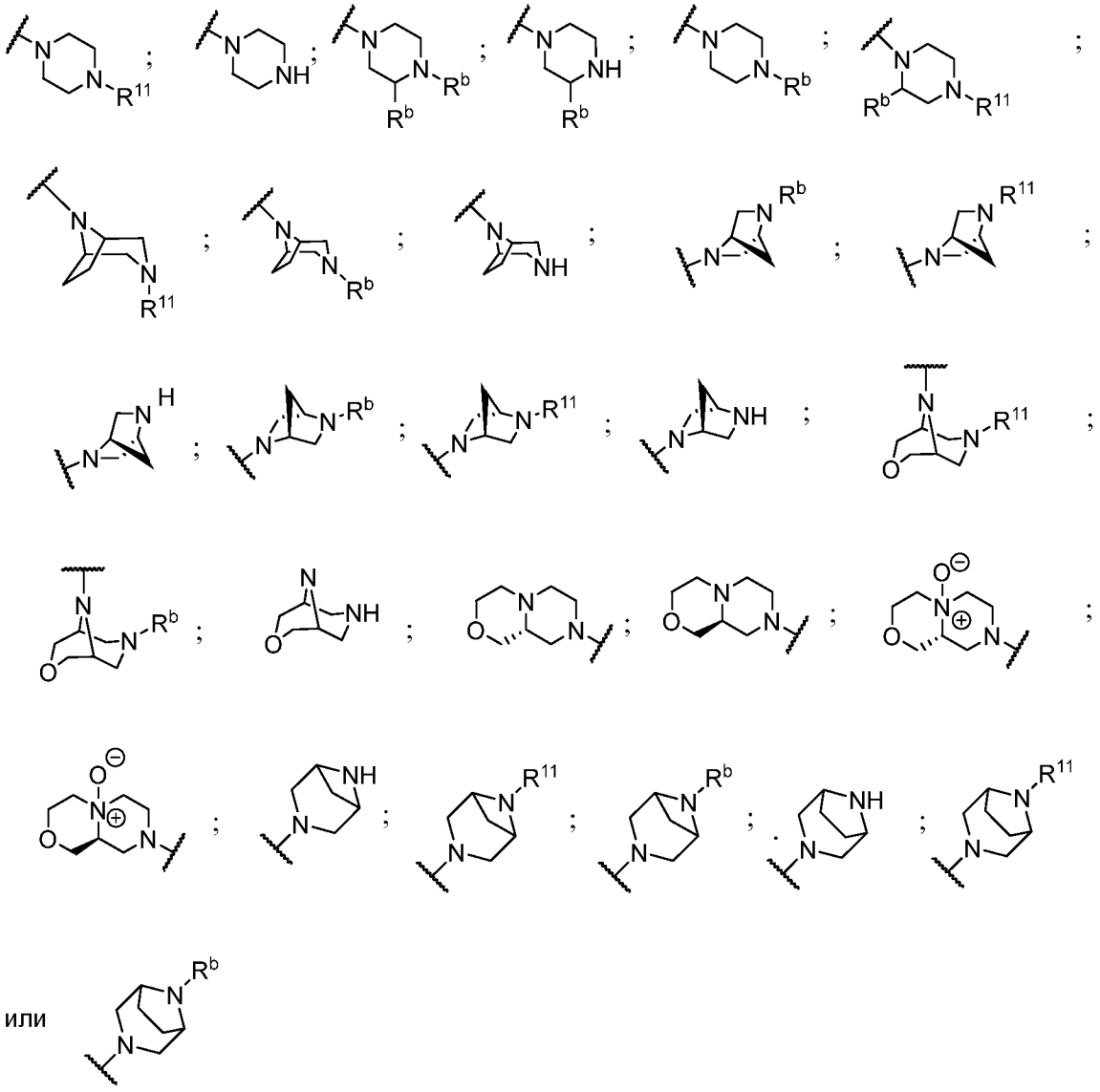
е) R^{P2} и R^{P3} объединены с образованием группы $–CH_2-$, и каждый R^{P1} и R^{P4} представляет собой водород.

32. Соединение по п. 31, в котором:

R^{P1} и R^{P3} объединены с образованием группы $–CH_2-$ или $–CH_2CH_2-$, и каждый R^{P2} и R^{P4} представляет собой водород; или

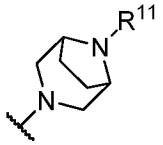
R^{P2} и R^{P4} объединены с образованием группы $–CH_2-$ или $–CH_2CH_2-$, и каждый R^{P1} и R^{P3} представляет собой водород.

33. Соединение по любому из пп. 1-30, в котором X^2 представляет собой:



.

34. Соединение по любому из пп. 1-33, в котором X^2 представляет собой:



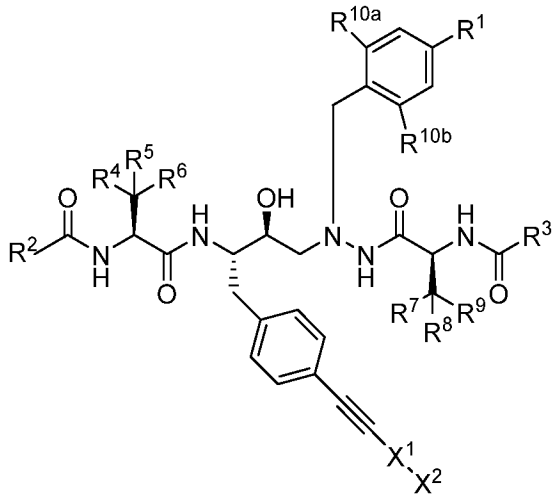
35. Соединение по любому из пп. 1-34, в котором R^{11} представляет собой 4-10-членный гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

36. Соединение по любому из пп. 1-35, в котором R^{11} представляет собой 4-6-членный гетероцикл, содержащий один атом кислорода.

37. Соединение по любому из пп. 1-36, в котором R^{11} представляет собой оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил или тетрагидропиран-4-ил.

38. Соединение по любому из пп. 1-37, в котором p составляет 0.

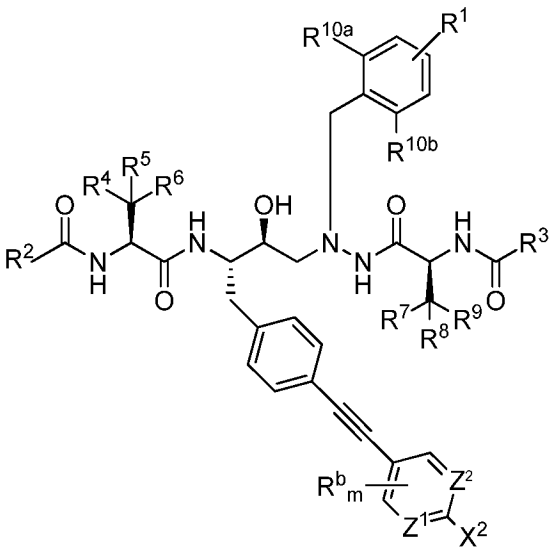
39. Соединение по любому из пп. 1-38, где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



(Ia),

где R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой галоген, циано, C_{1-4} алкокси, C_{1-6} алкил или C_{3-6} циклоалкил, или его фармацевтически приемлемую соль.

40. Соединение по любому из пп. 1-39, где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib):



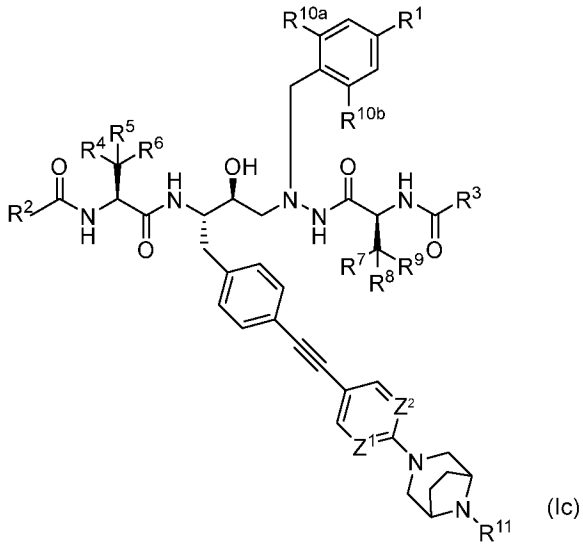
(Ib)

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Z^1 и Z^2 независимо представляют собой N или CH; и

m составляет от 0 до 2.

41. Соединение по любому из пп. 1-40, где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы:

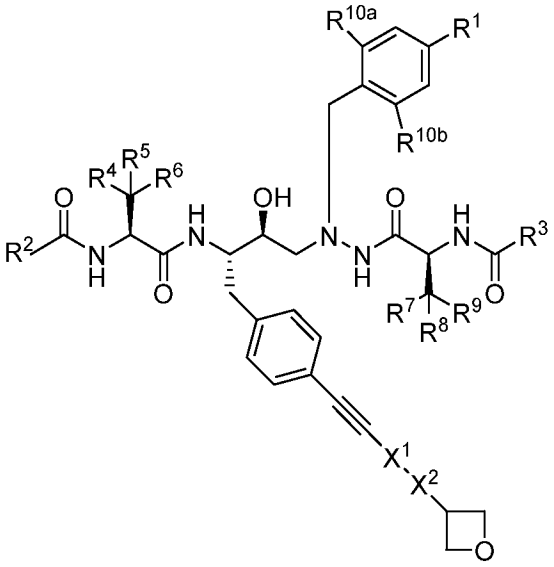


(Ic)

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

Z^1 и Z^2 независимо представляют собой N или CH.

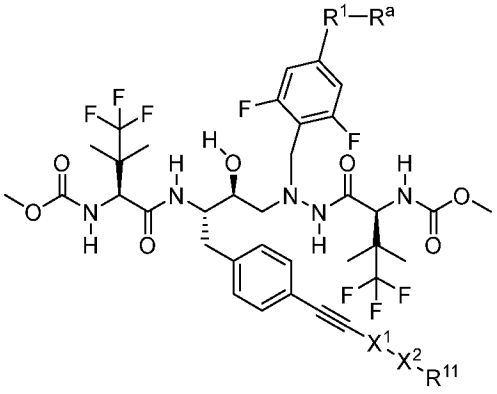
42. Соединение по любому из пп. 1-38, где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Id):



(Id)

или его фармацевтически приемлемую соль.

43. Соединение по любому из пп. 1-42, где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ie):

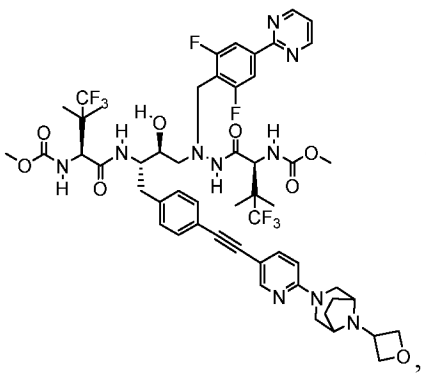


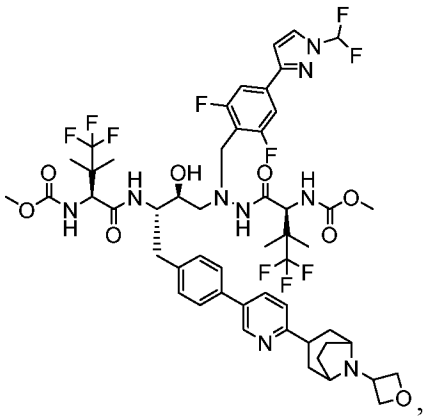
(Ie).

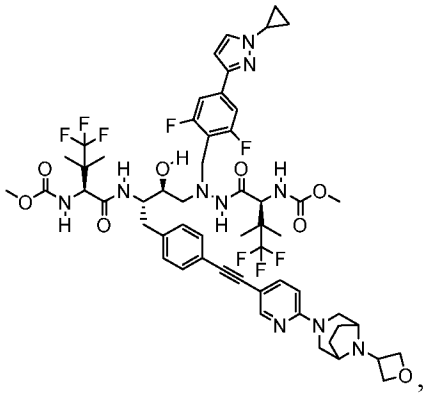
44. Соединение по любому из пп. 1-17 или 19-38, в котором A представляет собой связь.

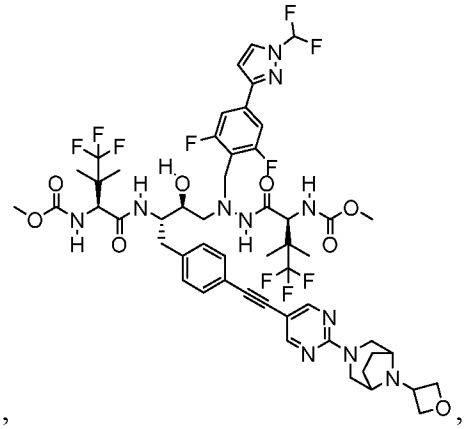
45. Соединение согласно любому из примеров 1-245 или его фармацевтически приемлемая соль.

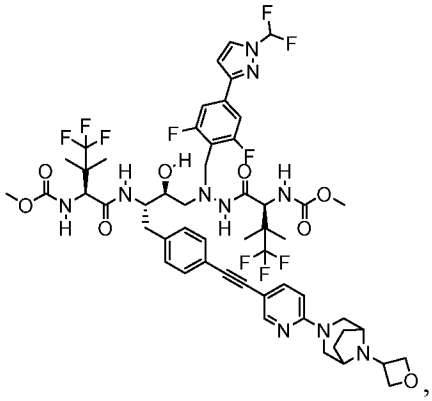
46. Соединение по любому из пп. 1-45, выбранное из:

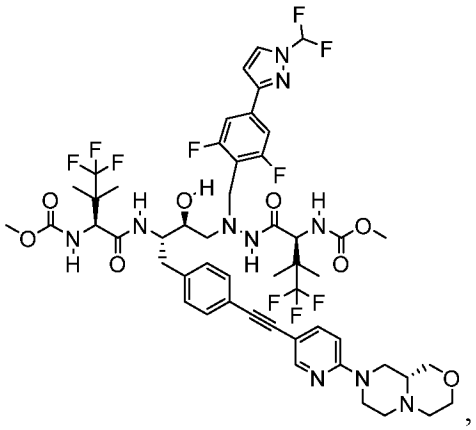


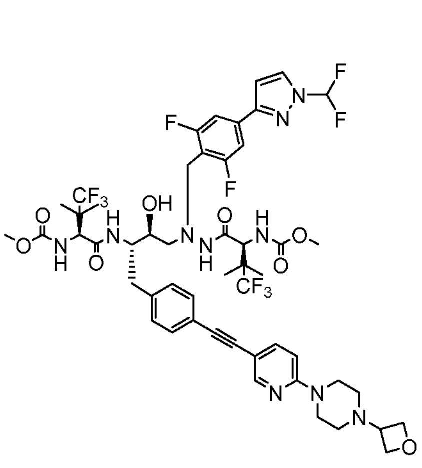


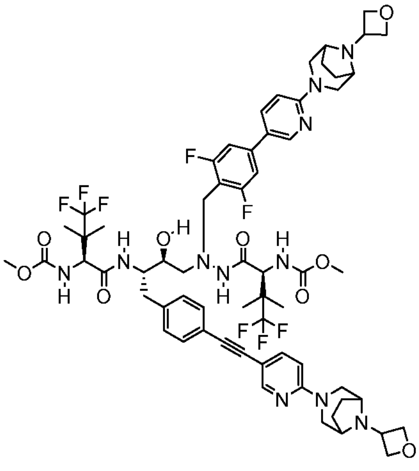


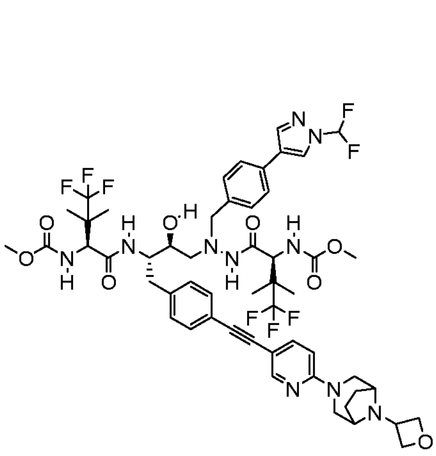


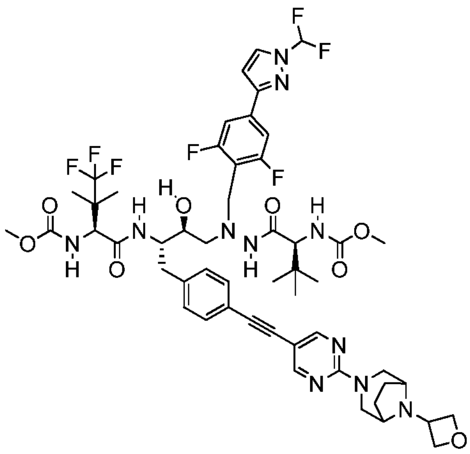


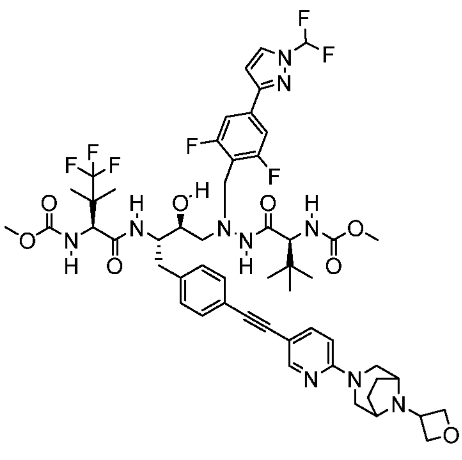


 ,

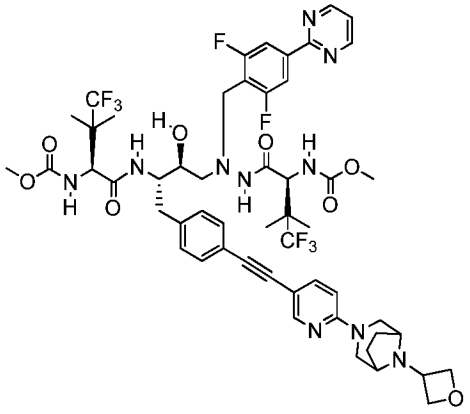
 ,

 ,

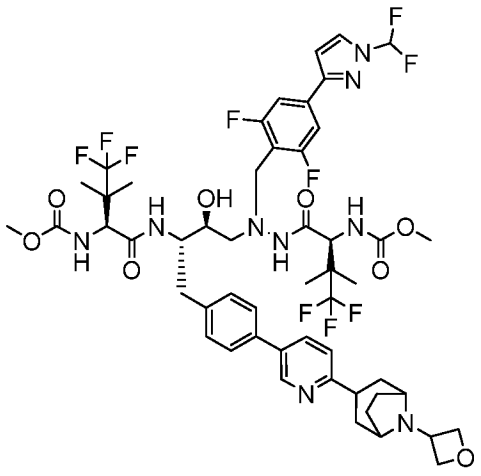
 и

 , или его фармацевтически приемлемая соль.

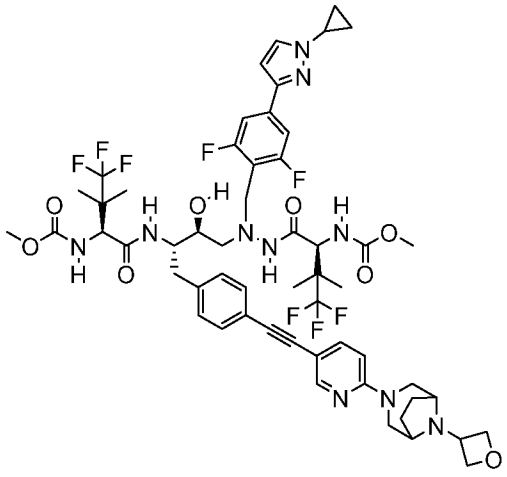
47. Соединение по любому из пп. 1-46, которое представляет собой


; или его фармацевтически приемлемая соль.

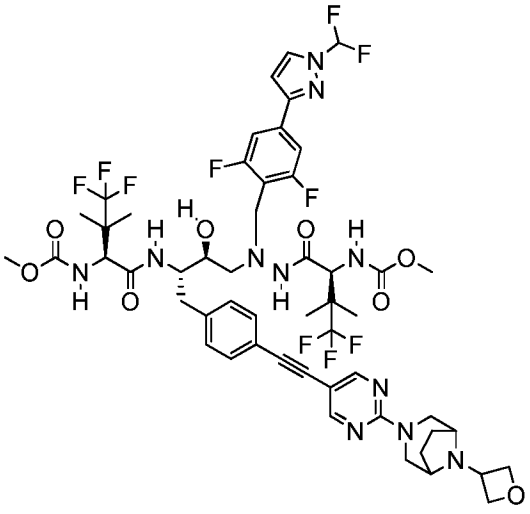
48. Соединение по любому из пп. 1-46, которое представляет собой


; или его фармацевтически приемлемая соль.

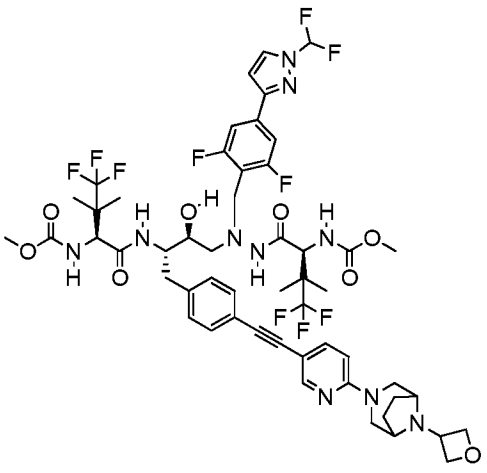
49. Соединение по любому из пп. 1-46, которое представляет собой


; или его фармацевтически приемлемая соль.

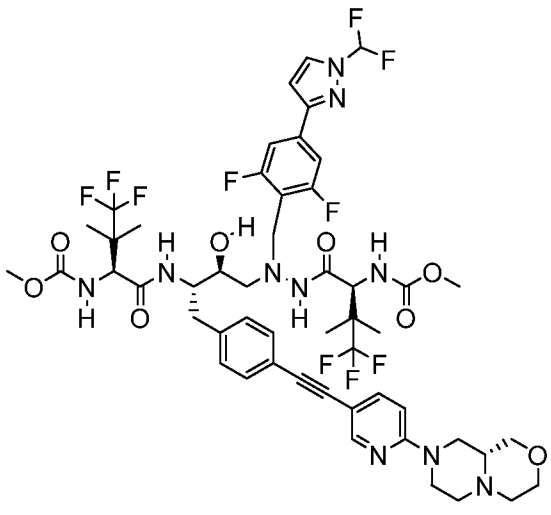
50. Соединение по любому из пп. 1-46, которое представляет собой


; или его фармацевтически приемлемая соль.

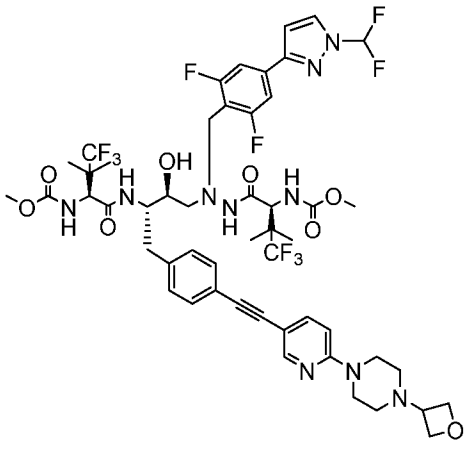
51. Соединение по любому из пп. 1-46, которое представляет собой


; или его фармацевтически приемлемая соль.

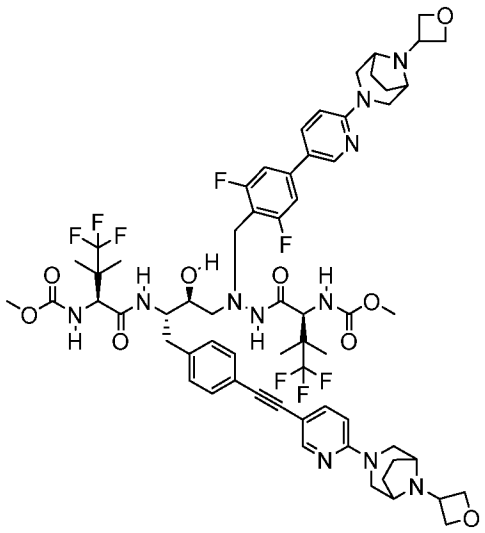
52. Соединение по любому из пп. 1-46, которое представляет собой


; или его фармацевтически приемлемая соль.

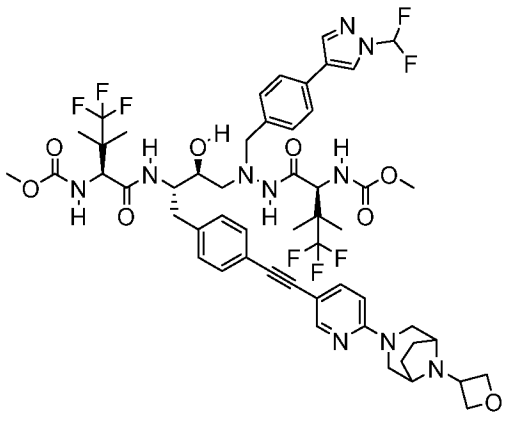
53. Соединение по любому из пп. 1-46, которое представляет собой


; или его фармацевтически приемлемая соль.

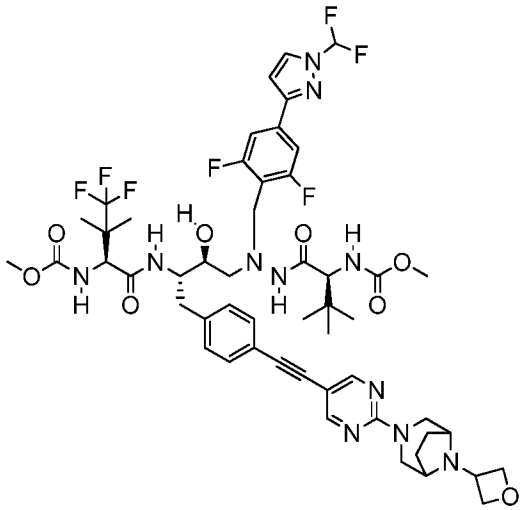
54. Соединение по любому из пп. 1-46, которое представляет собой


; или его фармацевтически приемлемая соль.

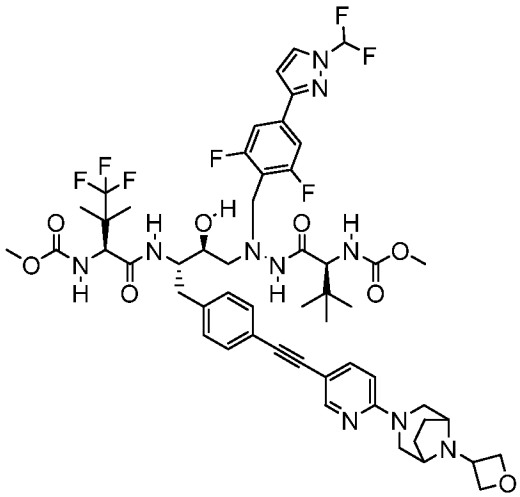
55. Соединение по любому из пп. 1-46, которое представляет собой


; или его фармацевтически приемлемая соль.

56. Соединение по любому из пп. 1-46, которое представляет собой


; или его фармацевтически приемлемая соль.

57. Соединение по любому из пп. 1-46, которое представляет собой



; или его фармацевтически приемлемая соль.

58. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

59. Фармацевтическая композиция по п. 58, дополнительно содержащая один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента.

60. Фармацевтическая композиция по п. 59, в которой указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитических центров (или аллостерических ингибиторов) интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, латентно-реверсивных агентов (latency reversing agents, LRA), соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ, иммуностимуляторов, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков,

ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов интерлейкина-13 (IL-13), модуляторов пептидилпролил-цис/транс-изомеразы A, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора C5a-компонента системы комплемента, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов димеризации фактора инфекционности вируса (Vif), ингибиторов фактора инфекционности вируса ВИЧ-1, ингибиторов белка-трансактиватора транскрипции (TAT), модуляторов негативного регуляторного фактора (Nef) ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы, представляющей собой гематопоэтическую клеточную киназу (Hck), ингибиторов киназы 3 смешанной линии (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка-регулятора экспрессии вирионных белков (Rev), антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов COMM-домен-содержащего белка 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов циклинзависимой киназы 9 (CDK-9), ингибиторов захватывающего молекулу межклеточной адгезии 3 (ICAM-3) неинтегрина 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD) и NADH-оксидазы, усилителей фармакокинетики, генной терапии ВИЧ и вакцин против ВИЧ или любых их комбинаций.

61. Фармацевтическая композиция по п. 59, в которой указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов гликопротеина 41 (gp41), ингибиторов рецептора CXC-хемокина 4 (CXCR4), ингибиторов гликопротеина 120 (gp120), ингибиторов рецептора CC-хемокина 5 (CCR5), ингибиторов полимеризации капсида,

усилителей фармакокинетики и других лекарственных средств для лечения ВИЧ или любых их комбинаций.

62. Фармацевтическая композиция по пп. 59-61, в которой указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из абакавира сульфата, биктегравира, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата.

63. Фармацевтическая композиция по пп. 59-62, в которой указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата.

64. Способ лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту.

65. Способ по п. 64, где указанный способ включает введение указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами.

66. Способ по п. 65, в котором указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитических центров (или аллостерических ингибиторов) интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, латентно-

реверсивных агентов, соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ, иммуностимуляторов, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов IL-13, модуляторов пептидилпролил-цис/транс-изомеразы A, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора C5a-компонента системы комплемента, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности вируса ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы 3 смешанной линии (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов COMM-домен-содержащего белка 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов захватывающего ICAM-3 неинтегрина 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, усилителей фармакокинетики, генной терапии ВИЧ и вакцин против ВИЧ или любых их комбинаций.

67. Способ по п. 65 или 66, в котором указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида, усилителей фармакокинетики и других лекарственных средств для лечения ВИЧ или любых их комбинаций.

68. Способ по пп. 65-67, в котором указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из абакавира сульфата, биктегравира, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата.

69. Способ по пп. 65-68, в котором указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата.

70. Соединение по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемая соль для применения для терапии.

71. Соединение по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), включающем введение терапевтически эффективного количества указанного соединения нуждающемуся в этом субъекту.

72. Соединение для применения по п. 71, где указанный способ включает введение одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов.

73. Соединение для применения по п. 72, где указанные дополнительные терапевтические агенты вводят одновременно с соединением по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемой солью.

74. Соединение для применения по п. 72, где соединение по любому из пп. 1-57 объединено с указанными дополнительными терапевтическими агентами в единичной лекарственной форме для одновременного введения.

75. Соединение для применения по п. 72, где соединение по любому из пп. 1-57 и указанные дополнительные терапевтические агенты вводят последовательно.

76. Соединение для применения по п. 72, где указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитических центров (или аллостерических ингибиторов) интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, латентно-реверсивных агентов, соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ, иммуностимуляторов, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов IL-13, модуляторов пептидилпролил-цис/транс-изомеразы A, ингибиторов протеиндисульфидизомеразы, антагонистов рецептора C5a-компонента системы комплемента, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфекционности вируса ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы 3 смешанной линии (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов COMM-домен-содержащего белка 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов захватывающего ICAM-3 неинтегрина 1 дендритных клеток, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов праймирующего комплекса обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, усилителей фармакокинетики, генной терапии ВИЧ и вакцин против ВИЧ или любых их комбинаций.

77. Соединение для применения по п. 72, где указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсида, усилителей фармакокинетики и других лекарственных средств для лечения ВИЧ или любых их комбинаций.

78. Соединение для применения по п. 72, где указанное соединение объединено с абакавира сульфатом, биктегравиром, тенофовиром, тенофовира дизопроксилом, тенофовира дизопроксила фумаратом, тенофовира дизопроксила гемифумаратом, тенофовира алафенамидом или тенофовира алафенамида гемифумаратом.

79. Соединение для применения по п. 72, где указанное соединение объединено с тенофовира алафенамидом, тенофовира алафенамида фумаратом или тенофовира алафенамида гемифумаратом.

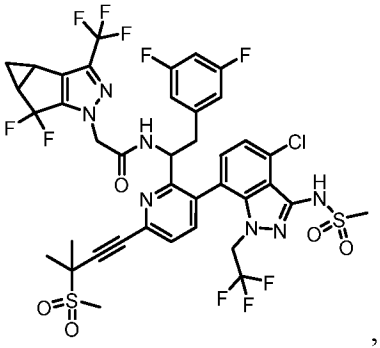
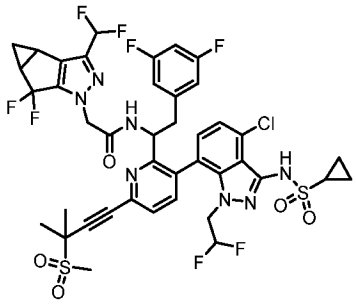
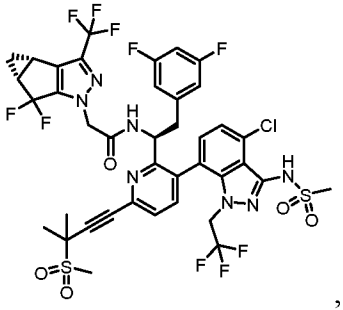
80. Соединение для применения по п. 72, где указанное соединение объединено с тенофовира дизопроксилом, тенофовира дизопроксила гемифумаратом или тенофовира дизопроксила фумаратом.

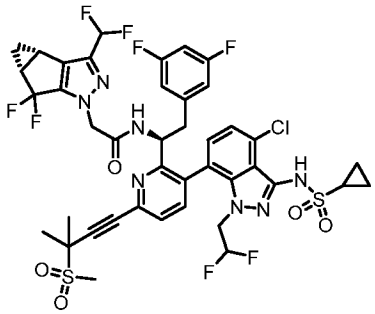
81. Соединение для применения по п. 72, где указанное соединение объединено с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из абакавира сульфата, биктегравира, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

82. Соединение для применения по п. 72, где указанное соединение объединено с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, при этом указанный второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин.

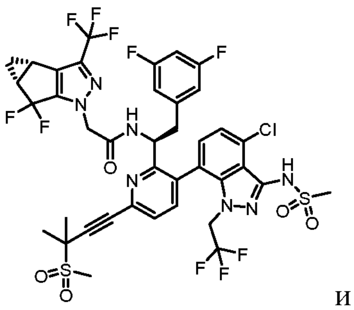
83. Соединение для применения по п. 72, где указанное соединение объединено с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила и тенофовира дизопроксила гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, при этом указанный второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин.

84. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 59-61, в которой указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из:

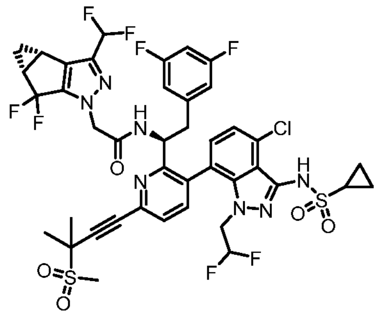

,

,

,


и
или их фармацевтически приемлемой соли.

85. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 59-61 или 84, в которой указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из:

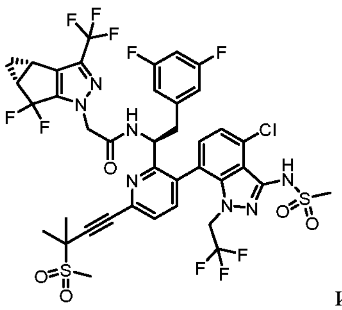


и



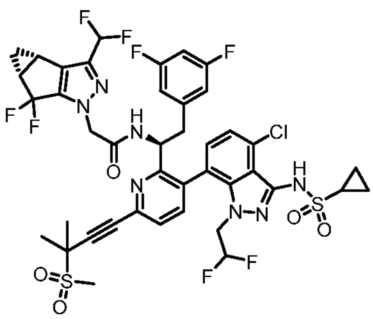
или их фармацевтически приемлемой соли.

86. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 59-61 или 84-85, в которой указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой:



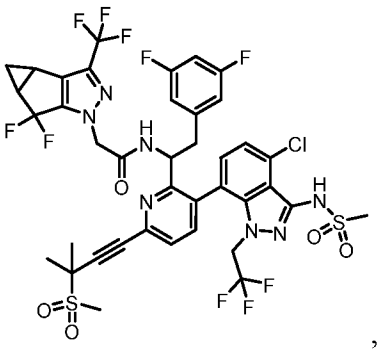
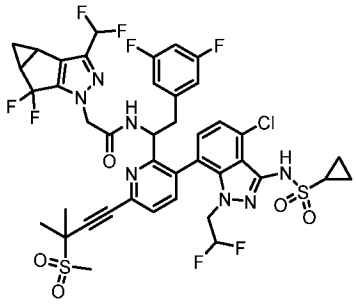
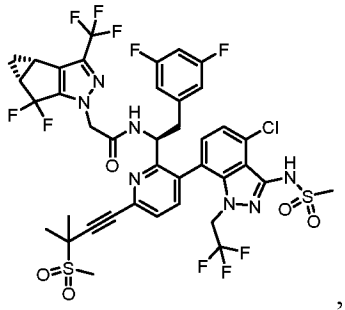
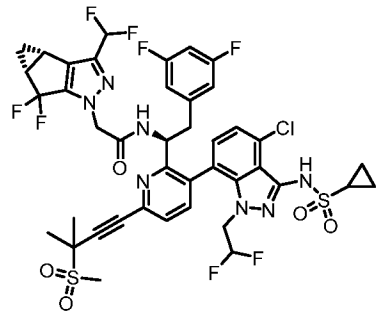
или его фармацевтически приемлемую соль.

87. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 59-61 или 84-85, в которой указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой:

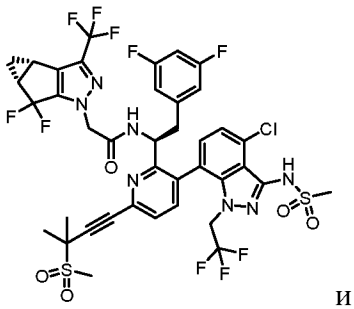
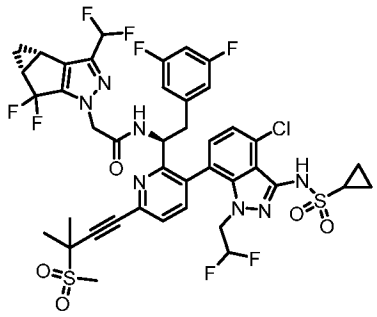


или его фармацевтически приемлемую соль.

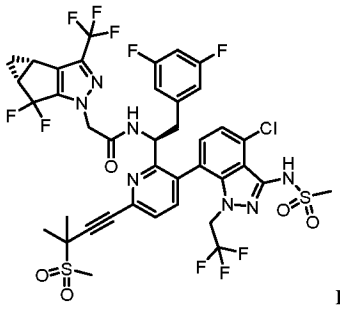
88. Способ по любому из пп. 65-67, в котором указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из:


,

,

,

и или их фармацевтически приемлемой соли.

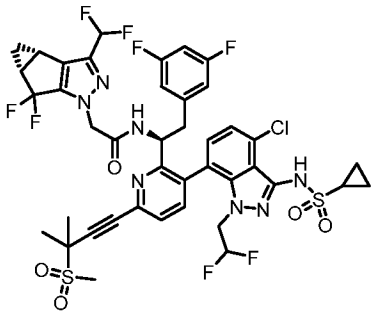
89. Способ по любому из пп. 65-67 или 88, в котором указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из:


и

или их фармацевтически приемлемой соли.

90. Способ по любому из пп. 65-67 или 88-89, в котором указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой:

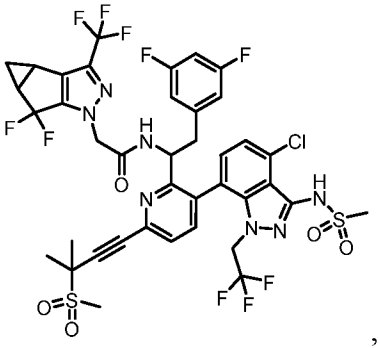
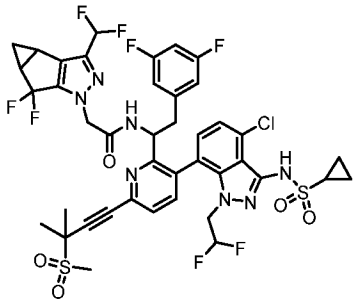
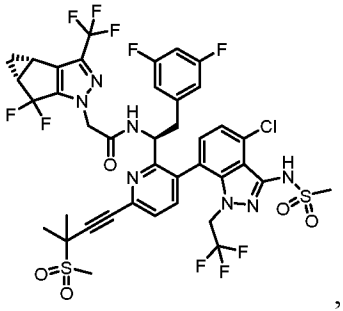
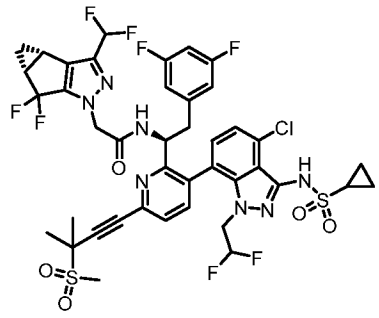

или его фармацевтически приемлемую соль.

91. Способ по любому из пп. 65-67 или 88-89, в котором указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой:

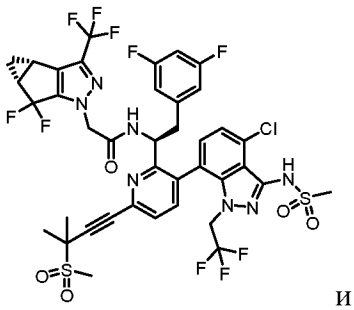
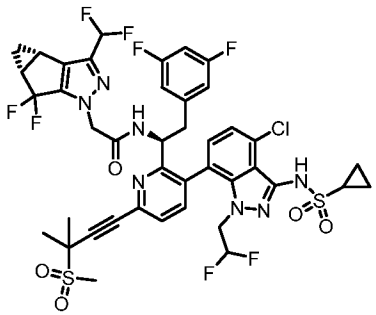


или его фармацевтически приемлемую соль.

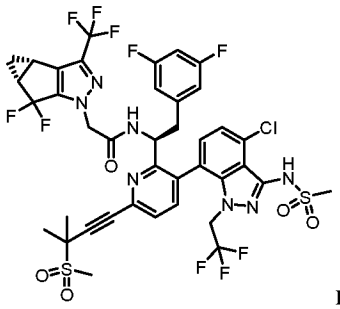
92. Соединение для применения по любому по пп. 72-77, где указанное соединение объединено с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из:


,

,

,

и
или их фармацевтически приемлемой соли.

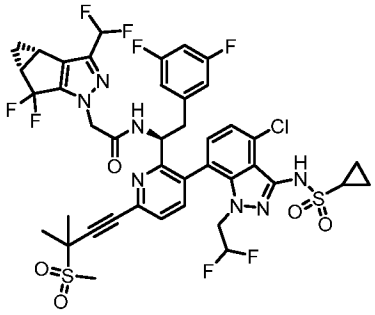
93. Соединение для применения по любому по пп. 72-77 или 92, где указанное соединение объединено с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из:

 и  или их фармацевтически приемлемой соли.

94. Соединение для применения по любому по пп. 72-77 или 92-93, где указанное соединение объединено с

 или его фармацевтически приемлемой солью.

95. Соединение для применения по любому по пп. 72-77 или 92-93, где указанное соединение объединено с

 или его фармацевтически приемлемой солью.

96. Фармацевтическая композиция по пп. 59-61, в которой указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из абакавира сульфата, биктегравира, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата, эмтрицитабина, ламивудина, GS-9131, долутегравира и каботегравира.

97. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 59-61 или 96, в которой указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из биктегравира, эмтрицитабина и GS-9131.

98. Способ по любому из пп. 65-67, в котором указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из абакавира сульфата, биктегравира, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата, эмтрицитабина, ламивудина, GS-9131, долутегравира и каботегравира.

99. Способ по любому из пп. 65-67 или 98, в котором указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из биктегравира, эмтрицитабина и GS-9131.

100. Соединение для применения по любому по пп. 72-77, где указанное соединение объединено с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из абакавира сульфата, биктегравира, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата, эмтрицитабина, ламивудина, GS-9131, долутегравира и каботегравира.

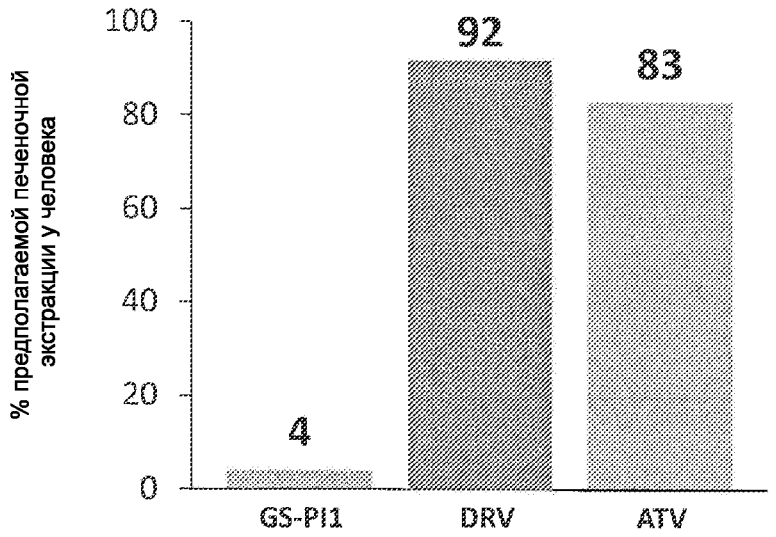
101. Соединение для применения по любому по пп. 72-77 или 100, где указанное соединение объединено с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из биктегравира, эмтрицитабина и GS-9131.

Фигура 1

Предполагаемый клиренс (микросомы с кофакторами)

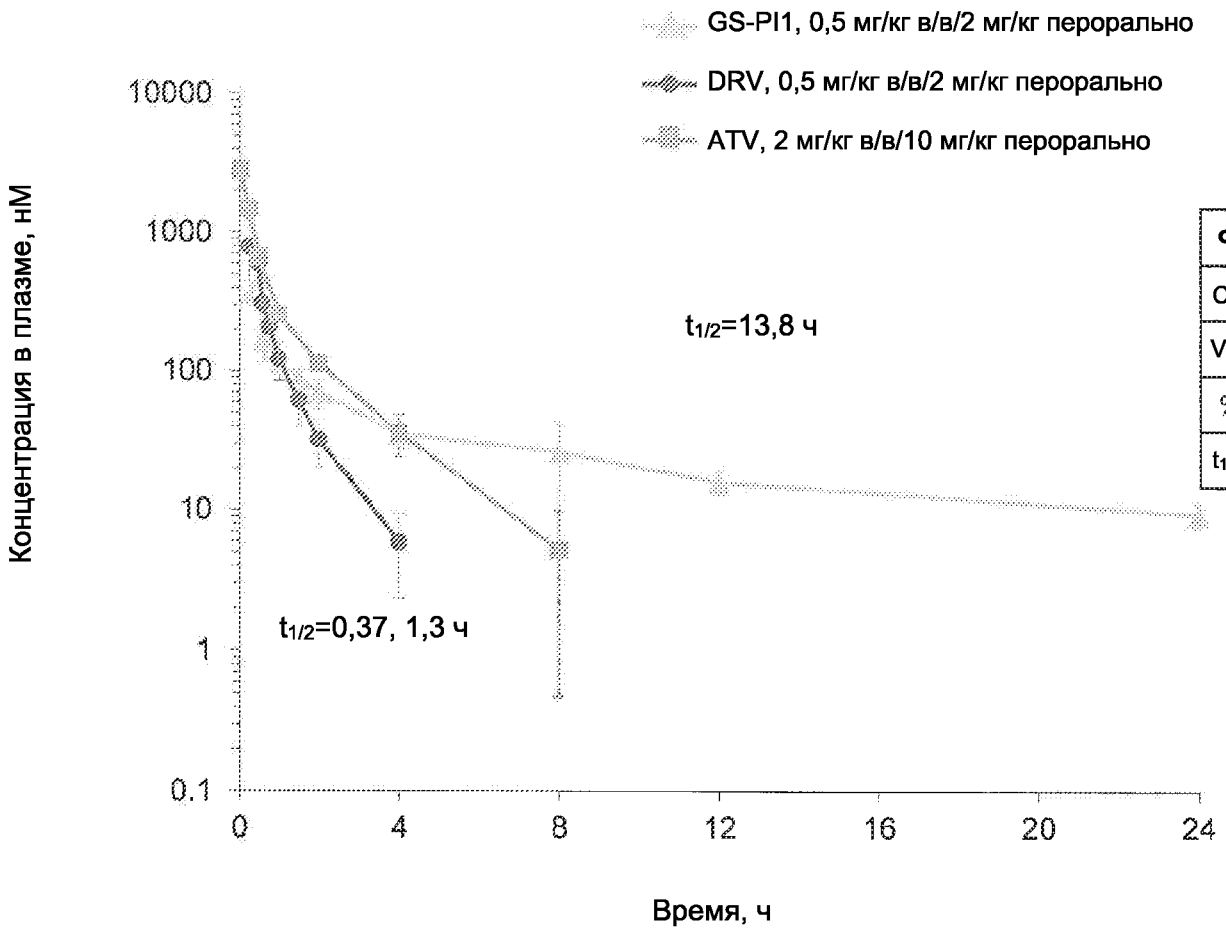
	Предполагаемый клиренс, л/ч/кг		
Вид	**GS-PI1**	**DRV**	**ATV**
Крыса	0.10	2.8	3.7
Собака	0.45	1.2	1.4
Человек	**0.05**	**1.20**	**1.07**

Печеночная экстракция у человека (микросомы с кофакторами)



Фигура 2

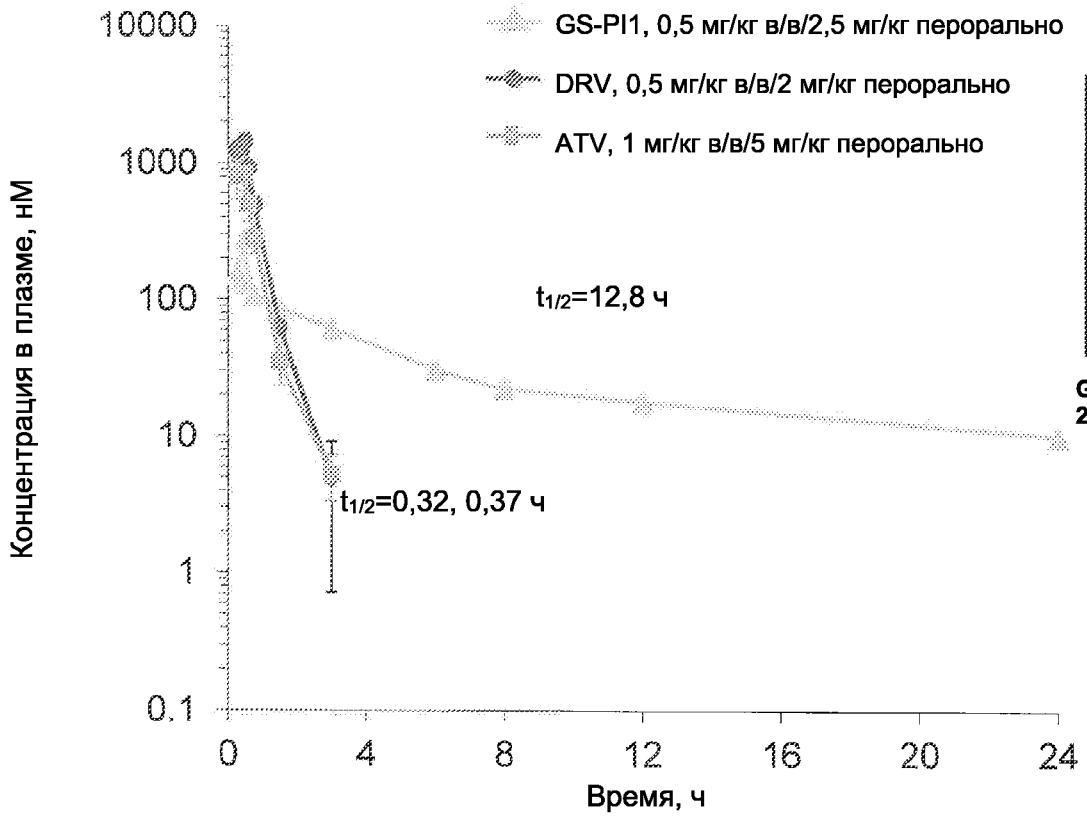
Фармакокинетика GS-PI1, DRV и ATV при внутривенном введении



ФК у собаки	GS-PI1	DRV	ATV
CL, л/ч/кг*	0.47	2.7	1.0
V_{ss}, л/кг	6.3	0.87	0.90
% F	18	38	48
$t_{1/2}$, ч	**13.8**	**0.37**	**1.3**

Фигура 3

Фармакокинетика GS-PI1, DRV и ATV при внутривенном введении

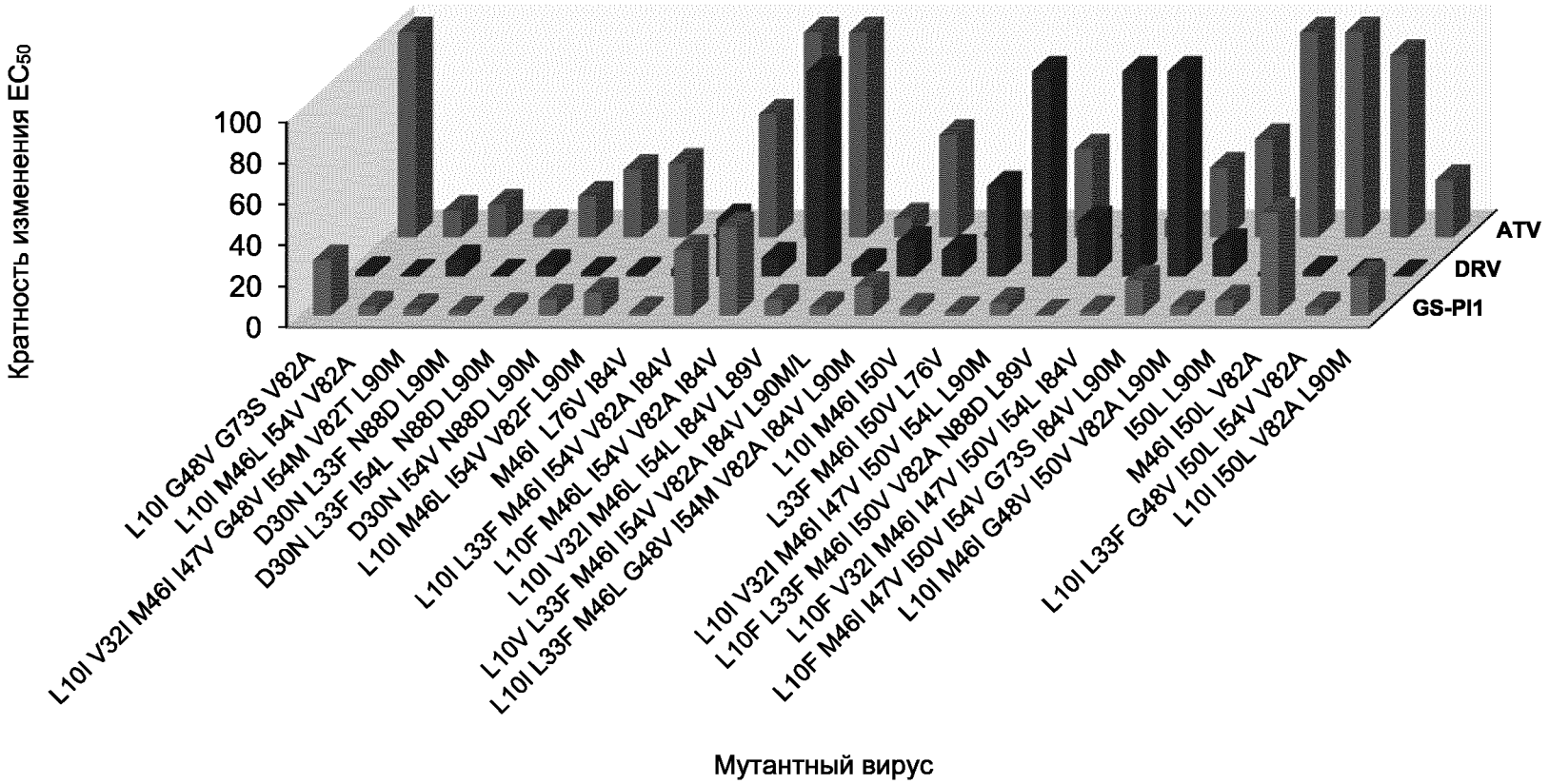


ФК у крысы	GS-PI1	DRV	ATV
CL, л/ч/кг	0.48	2.2	2.7
V_{ss}, л/кг	6.7	0.73	0.87
% F	29	24	38
$t_{1/2}$, ч	12.8	0.32	0.37

GS-PI1, 0,5 мг/кг в/в, 2,5 мг/кг перорально; дарунавир, 0,5 мг/кг в/в, 2 мг/кг перорально; атазанавир, 1 мг/кг в/в, 5 мг/кг перорально

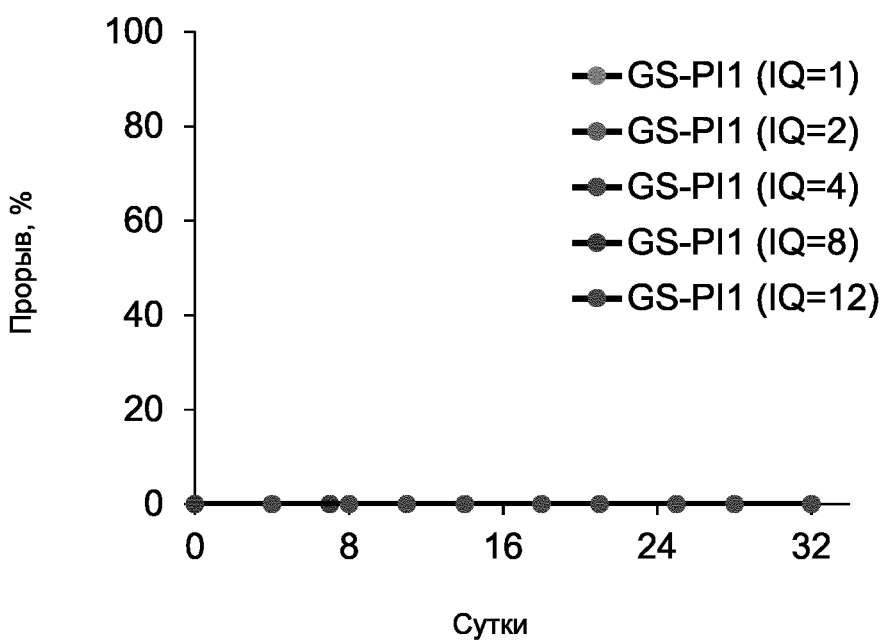
Фигура 4

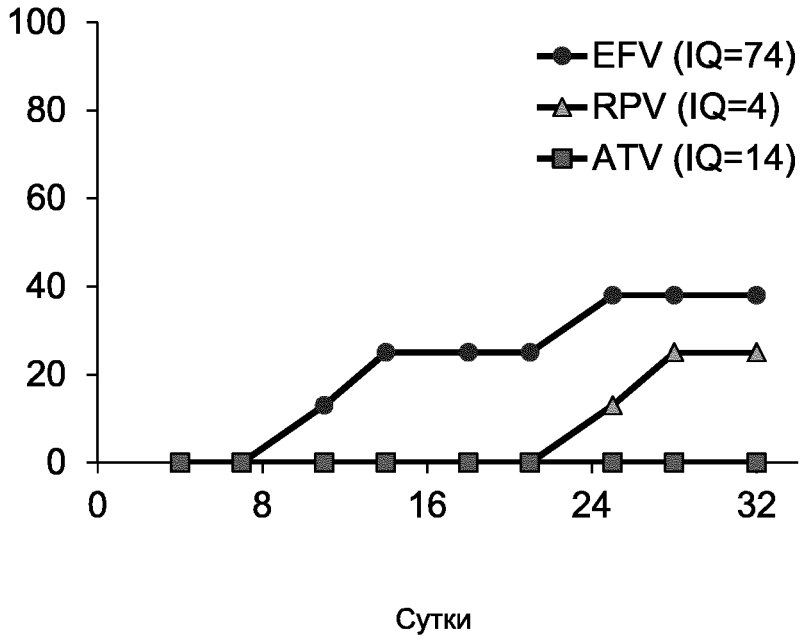
Кратность изменения по сравнению с диким типом для клинически значимых мутаций, связанных с резистентностью



Фигура 5

Анализ на прорыв, обусловленный резистентностью





- в случае GS-PI1 не отмечен прорыв при IQ 1
- в случае EFV и RPV отмечен прорыв при их клинических IQ; в случае ATV – нет