

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090530 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.06(22) Дата подачи заявки
2018.10.12

(51) Int. Cl. C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 233/88 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1-БЕНЗИЛ-2-ИМИНО-4-ФЕНИЛ-5-ОКСОИМИДАЗОЛИДИНА КАК ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ

(31) 62/572,243

(32) 2017.10.13

(33) US

(86) PCT/US2018/055554

(87) WO 2019/075291 2019.04.18

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

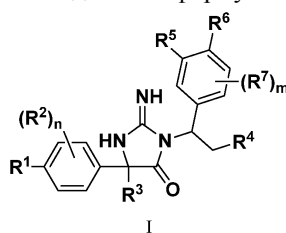
(72) Изобретатель:

Цай Чжэньхун Р., Чо Эзоп, Гонсалес
Буэнростро Ана Сурисадай, Хань
Сяочунь, Джабри Салман И.,
Макфадден Райан, Ци Инмэй, Фойгт
Йоханнес, Ян Хун, Сюй Цзе, Сюй
Ляньхун (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложено соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящем документе. В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I, способы получения соединений формулы I, терапевтические способы лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИДа или отсрочки возникновения симптомов СПИДа у иммунодефицитного с применением соединений формулы I.

A1

202090530

202090530

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ 1-БЕНЗИЛ-2-ИМИНО-4-ФЕНИЛ-5-ОКСОИМИДАЗОЛИДИНА КАК ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВИЧ

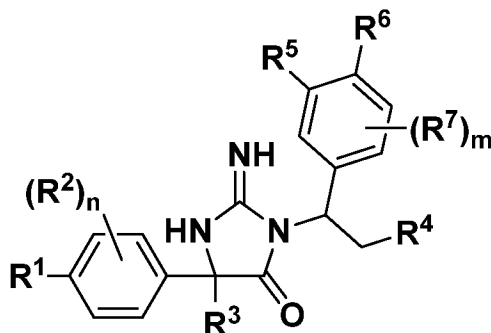
Настоящее изобретение относится к новым соединениям для применения
5 для лечения вирусной инфекции *Retroviridae*, включая инфекцию, вызванную вирусом ВИЧ. Настоящее изобретение также относится к промежуточным соединениям для их получения и к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 Инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и родственные заболевания являются важнейшей проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Вирус иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) кодирует три фермента, которые необходимы для вирусной репликации: обратная транскриптаза, протеаза и интеграз. В настоящее время
15 одобрены несколько ингибиторов протеазы (PI) для применения для лечения СПИДа или ВИЧ. Однако пока недостатком многих ингибиторов PI является печеночный метаболизм, поэтому может потребоваться совместное введение активатора или более частое введение доз. Кроме того, сохраняется проблема вирусной резистентности. Соответственно, существует потребность в новых
20 средствах, которые ингибируют репликацию ВИЧ.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены соединения и способы лечения инфекции ВИЧ. Соответственно, в одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение Формулы I:



25

I

где переменные (R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m и n) представлены и описаны ниже.

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C_{2-6} алкинила, $-OR^a$, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила и 3-10-членного циклоалкила, где каждый 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} .

Каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, $-NR^aR^b$, галогена, циано или $-OR^a$, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . В данном контексте n равен 0, 1 или 2.

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил или 3-10-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} .

R^4 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_{1-2}OR^b$, $-OS(O)_{1-2}NR^aR^b$ или $-OR^a$.

R^5 выбран из группы, состоящей из циано, галогена и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} .

R^6 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} .

Каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, циано, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} . В данном контексте m равен 0 или 1.

Каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, каждый из которых
5 необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} .

Каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена,
10 оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ или $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклильного
15 кольца, где каждый C_{1-6} алкил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, 3-12-членными
20 гетероциклилами или $-NO_2$.

Каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, амина, $-S(O)_2-CH_3$, C_{1-6} алкиламина, $-CN$ или галогена.

25 Каждый из вариантов Формулы I, описанной выше, может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и
30 фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция дополнительно

содержит один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента.

- Предложен также способ лечения или предупреждения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение
- 5 терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

- В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к изделию производства, содержащему единичную лекарственную форму
- 10 соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

- Предложено также соединение, описанное в настоящем документе,
- 15 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предупреждения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включающем введение терапевтически эффективного количества указанного соединения субъекту, нуждающемуся в этом.

20 **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

Далее представлен перечень сокращений и акронимов, использованных в настоящей заявке:

Сокращение	Значение
°C	Градусы Цельсия
АТФ	Аденозин -5'-трифосфат
водн.	водный
АсОН	Уксусная кислота
прок.	Прокаленный
соед.	Соединение

д	Дублет
дд	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
ЭГТК	Этиленгликольтетрауксусная кислота
EtOAc	Этилацетат
эквив./экв.	Эквиваленты
ИЭР	Электрораспылительная ионизация
Ac	Ацетат
Et	Этил
г	Граммы
HATU	(2-(7-Аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
hERG	ген специфических калиевых каналов сердца человека (Ether-à-go-go)
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ч/ч.	Часы
Гц	Герц
IC ₅₀	Полумаксимальная ингибирующая концентрация
J	Константа связывания
кг	Килограмм
М	Молярный
м	мультиплет
m/z	отношение массы к заряду
M ⁺	Пик массы
M+H	Пик массы плюс водород

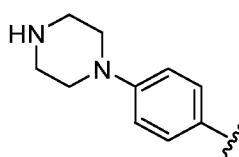
Me	Метил
MeOH	Метиловый спирт/метанол
мг	Миллиграмм
МГц	Мегагерц
мин/мин.	Минута
мл	Миллилитр
мМ	Миллимолярный
ммоль	Миллимоль
МС	Масс-спектроскопия
микроволн.	Микроволновой
н.	Нормальный
моль	Моль
нМ	Наномолярный
нмоль	Наномоль
NMP	<i>N</i> -метилпирролидинон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
Ph	Фенил
м.д.	Миллионные доли
преп.	Препаративный
Rf	Фактор удерживания
ОФ	Обращенно-фазовый
КТ/комн. т-ра	Комнатная температура
с	Секунда
с	Синглет
т	Триплет
ТЭА	Триэтиламин
ТФК	Трифторуксусная кислота
ТСХ	Тонкослойная хроматография
TMS	Триметилсилил
WT	Дикого типа
δ	Химический сдвиг

мкг	Микрограмм
мкл	Микролитр
мкМ	Микромолярный
мкм	Микрометр
мкмоль	Микромоль

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данном контексте, имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Следует отметить, что в данном контексте и в прилагаемой формуле изобретения

5 формы единственного числа включают ссылку на формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует иное. Так, например, упоминание «соединения» включает множество таких соединений, а упоминание «анализа» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и т.д.

10 Штрих в начале или в конце химической группы указан для удобства; химические группы могут быть изображены с одним или более такими штрихами или без них, не теряя своего обычного значения. Волнистая линия, проведенная через какую-либо линию в структуре, означает точку присоединения группы, например:



15 Пунктирная линия означает необязательную связь. Если указано несколько групп заместителей, то точка присоединения находится у последнего заместителя (например, для «алкиламинокарбонила» точка присоединения находится в карбонильном заместителе).

20 Приставка «C_{x-y}» означает, что следующая группа содержит от x (например, 1) до y (например, 6) атомов углерода, один или более из которых в некоторых группах (например, в гетероалкиле, гетероариле, гетероарилалкиле и т.д.) могут быть заменены одним или более

гетероатомами или гетероатомными группами. Например, «C₁₋₆ алкил» означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода. Аналогично, термин «х-у-членные» кольца, где х и у представляют собой числовые диапазоны, такие как «3-12-членный гетероцикл», относится к 5 кольцу, содержащему х-у атомов (например, 3-12), из которых до 80% могут быть гетероатомами, такими как N, O, S, P, а остальные атомы представляют собой атомы углерода.

Кроме того, могут быть использованы некоторые общепринятые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, 10 такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т.д. также могут быть упомянуты как «алкиленовая» группа или «алкиленильная» группа, или алкилильная группа, «ариленовая» группа или «ариленильная» группа, или арилильная группа, соответственно.

«Соединение, описанное в настоящем документе» или «соединение 15 согласно настоящему изобретению» относится к соединениям Формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) и/или (Ie). Также включены конкретные соединения из примеров 1-245.

«Алкил» относится к любой группе, полученной из линейного или разветвленного насыщенного углеводорода. Алкильные группы включают, но 20 не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, такой как пропан-1-ил, пропан-2-ил (изо-пропил), бутилы, такие как бутан-1-ил, бутан-2-ил (втор-бутил), 2-метилпропан-1-ил (изо-бутил), 2-метилпропан-2-ил (трет-бутил), пентилы, гексилы, октилы, децилы и т.п. Если не указано иное, алкильная группа содержит от 1 до 10 атомов углерода, например, от 1 до 6 атомов 25 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, 30 1,3-бутадиенил и т.п. 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 ($-\text{C}\equiv\text{C}-$), пропаргил ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$), (*E*)-пент-3-ен-1-инил и т.п. 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 $-\text{NH}_2$. Аминогруппы также могут быть замещенными, как описано в настоящем документе, например, алкилом, карбонилем или другими аминогруппами. Термин «алкиламино» относится к аминогруппе, замещенной одним или двумя алкильными заместителями (например, диметиламино или пропиламино).

Термин «арил» в данном контексте относится к одиночному полностью углеродному ароматическому кольцу или к полностью углеродной системе из нескольких конденсированных колец, в которой по меньшей мере одно кольцо 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), которые содержат от примерно 9 до 20 атомов углерода, из которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, и при этом остальные кольца могут быть ароматическими или неароматическими (т.е. карбоциклическими). Такие системы из нескольких конденсированных колец необязательно замещены одной или более (например, 1, 2 или 3) оксогруппами в любой части карбоцикла в системе из нескольких конденсированных колец. Кольца системы из нескольких конденсированных

колец могут быть соединены друг с другом конденсированными, спиро- и мостиковыми связями, если это допустимо требованиями валентности. Также следует понимать, что при упоминании арила с определенным диапазоном количества членов (например, 6-10-членный арил), диапазон количества атомов указан для всех кольцевых атомов арила. Например, 6-членный арил включает фенил, а 10-членный арил включает 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, фенолена, фенантрена, пирена и т.п. Неограничивающие примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, инденил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, антраценил и т.п.

«Мостиковые» относится к конденсации колец, если несмежные атомы кольца связаны двухвалентным заместителем, таким как алкиленильная или гетероалкиленильная группа, или одним гетероатомом. Примерами мостиковых кольцевых систем являются хинуклидинил и адамантанил.

Термин «циклоалкил» относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному полностью углеродному кольцу, содержащему от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е. C₃₋₂₀ циклоалкил), 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 от примерно 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 до примерно 20 кольцевых атомов углерода). Кольца системы из нескольких конденсированных колец могут быть соединены друг с другом конденсированными, спиро- и мостиковыми связями, если это допустимо требованиями валентности.

- 5 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.

«Гало» или «галоген» относятся к фтору, хлору, брому и йоду.

- 10 «Галогеналкил» относится к алкилу, в котором один или более атомов водорода заменены галогеном. Примеры включают, но не ограничиваются ими, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CFClBr}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ и т.п., а также алкильные группы, такие как перфторалкил, в которых все атомы водорода заменены атомами фтора.

- 15 «Алкокси» или «алкоксил» относится к фрагменту формулы $-\text{O}$ -алкил, где алкильная часть является такой, как определено выше. Например, C_{1-4} алкокси относится к фрагменту, содержащему алкильную группу из 1-4 атомов углерода, присоединенную к атому кислорода. «Галогеналкокси» или «галогеналкоксил» относится к фрагменту формулы $-\text{O}$ -галогеналкил, где галогеналкильная часть является такой, как определено выше. Например, C_{1-4} алкокси относится к фрагменту, содержащему галогеналкильную группу из 1-4 атомов углерода, присоединенную к атому кислорода.

- «Гетероалкил» относится к алкилу, в котором один или более атомов углерода (и все связанные с ними атомы водорода), каждый независимо, заменены одинаковыми или различными гетероатомами или гетероароматическими группами. Гетероатомы включают, но не ограничиваются ими, N, P, O, S и т.д. Гетероароматические группы включают, но не ограничиваются ими, $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{PH}-$, $-\text{P}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ и т.п., где R представляет собой H, алкил, арил, циклоалкил,
- 25 гетероалкил, гетероарил или циклогетероалкил. Гетероалкильные группы
- 30

включают, но не ограничиваются ими, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $-\text{NRCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ и т.п., где R представляет собой водород, алкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещенным. Гетероалкильная группа содержит
5 от 1 до 10 атомов углерода и до трех-четырех 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 ароматических атомов углерода (и все связанные с ними атомы водорода), каждый независимо, заменены
10 одинаковыми или различными гетероатомами или гетероароматическими группами, определение которых приведено выше. Мультициклические кольцевые системы включены в гетероарил и могут быть присоединены у кольца, содержащего гетероатом, или у арильного кольца. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из
15 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,
20 фенантридина, фенантролина, феназина, фталазина, птеридина, пурина, пирана, пиазина, пиазола, пиридазина, пиридина, пиридола, пиримидина, пиррола, пирролизина, хиназолина, хинолина, хинолизина, хиноксалина, тетразола, тиадиазола, тиазола, тиофена, триазола, ксантина и т.п. Гетероарильные группы могут иметь 5-12 членов, 5-10 членов или 5-6
25 членов.

Термин «гетероциклил» или «гетероцикл» в данном контексте относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу или неароматической системе из нескольких колец, которая содержит по меньшей мере один гетероатом в кольце (т.е. по
30 меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из кислорода, азота и

- серы). Если не указано иное, гетероциклическая 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, 5 до 6 кольцевых атомов. Так, указанный термин
- 5 включает одиночные 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 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, в кольце. Кольца системы из нескольких конденсированных колец (например,
- 10 бициклического гетероцикла) могут быть соединены друг с другом конденсированными, спиро- и мостиковыми связями, если это допустимо требованиями валентности. Гетероциклы включают, но не ограничиваются ими, группы, полученные из азетидина, азиридина, имидазолидина, морфолина, оксирана (эпоксида), оксетана, пиперазина, пиперидина,
- 15 пиразолидина, пиперидина, пирролидина, пирролидинона, тетрагидрофурана, тетрагидротиофена, дигидропиридина, тетрагидропиридина, тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида, хинуклидина, N-бромпирролидина, N-хлорпиперидина и т.п. Гетероциклы включают спироциклы, такие как, например, аза- или оксо-спирогептаны.
- 20 Гетероциклические 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-
- 25 дигидрохинолин, дигидроизохинолины, например, 1,2-дигидроизохинолин, дигидроимидазол, тетрагидроимидазол и т.д., индолин, изоиндолин, изоиндолон (например, изоиндолин-1-он), изатин, дигидрофалазин, хинолинон, спиро[циклопропан-1,1'-изоиндолин]-3'-он и т.п.
- Дополнительные примеры гетероциклов включают, например, 3,8-
- 30 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-с][1,4]оксанил.

«Водород» или «Н» в данном контексте может представлять собой водород, или атомы водорода в любой описанной группе могут быть заменены дейтерием.

5 «Гидроксил» и «гидроксигруппа» использованы взаимозаменяемо и

относятся к –ОН. «Оксо» относится к $\text{C}=\text{O}$ или $\text{C}-\text{O}^-$. При существовании таутомерных форм соединения, гидроксильные и оксо-группы могут заменять друг друга. В некоторых вариантах реализации «оксо» относится к

кислородному линкеру: $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{O}$.

10 Следует понимать, что можно использовать комбинации химических групп, и они известны специалистам в данной области техники. Например, группа «гидроксиалкил» относится к гидроксильной группе,

присоединенной к алкильной группе. Можно легко предугадать большое количество таких комбинаций. Дополнительные примеры комбинаций

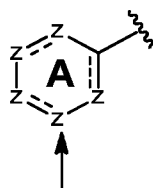
15 заместителей, использованных в данном документе, включают: C₁₋₆ алкиламинокарбонил (например, CH₃CH₂NHC(O)-) C₁₋₆ алкоксикарбонил (например, CH₃O-C(O)-), 5-7-членный гетероцикл-С₁₋₆ алкил (например, пиперазинил-CH₂-), C₁₋₆ алкилсульфонил-5-7-членный гетероцикл (например, CH₃S(O)₂-морфолинил-), 5-7-членный гетероцикл-С₁₋₆

20 алкокси-5-7-членный гетероциклокси, (4-7-членный гетероцикл)-4-7-членный гетероцикл (например, оксетанил-пирролидинил-), C₃₋₆ циклоалкиламинокарбонил (например, циклопропил-NH-C(O)-), 5-7-членный гетероцикл-С₂₋₆ алкинил (например, N-пиперазинил-CH₂C≡CCH₂-) и C₆₋₁₀ ариламинокарбонил (например, фенил-NH-C(O)-).

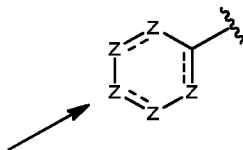
25 «Спиро» относится к кольцевому заместителю, который связан двумя связями у одного атома углерода. Примеры спиро-групп включают 1,1-диэтилциклопентан, диметилдиоксолан и 4-бензил-4-метилпиперидин, где циклопентан и пиперидин, соответственно, представляют собой спиро-заместители. Если заместители (R-группы) связаны вместе (например, если

R^7 и R^8 связаны вместе), то они могут иметь общую точку присоединения, образуя спиро-кольцо.

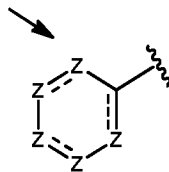
Выражение «*мета* (3) положение относительно точки присоединения кольца А» относится к положению кольца, где присоединен заместитель (например, -CN), как показано ниже стрелкой, где Z представляет собой атом углерода или азота:



Аналогично, *пара* (4) положение замещения относится к присоединению заместителя в положении, указанном ниже, относительно точки присоединения (например, кольца В):



Аналогично, *орто* или 2-положение относится к присоединению заместителя в положении, указанном ниже, относительно точки присоединения:



15

Соединения, описанные в настоящем документе, включают изомеры, стереоизомеры и т.п. В данном контексте термин «изомеры» относится к различным соединениям, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но разное расположение и конфигурацию атомов. Также в данном контексте термин «стереоизомер» относится к любому из различных

20

стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения согласно настоящему изобретению, и включает геометрические изомеры. Следует понимать, что заместитель может быть присоединен у хирального центра атома углерода. Таким образом, настоящее изобретение
5 включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы указанного соединения.

Термин «конденсированное» относится к кольцу, которое связано с соседним кольцом.

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

Абсолютную стереохимию указывают в соответствии с R-S системой Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение является чистым энантиомером, то стереохимия у каждого хирального атома углерода может быть указана
15 как R или S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых является неизвестной, могут быть обозначены (+) или (-), в зависимости от направления (право- или левовращающий), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны линии D натрия. Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или более
20 асимметричных центров, и, следовательно, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены, в терминах абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-. Настоящее изобретение включает все возможные изомеры, включая рацемические и скалемические смеси, оптически чистые формы и
25 промежуточные смеси. Если хиральность не указана, но существует, то следует понимать, что данный вариант реализации относится к определенной диастереомерно или энантиомерно обогащенной форме; или к рацемической или скалемической смеси такого соединения(ий). В данном контексте «скалемическая смесь» представляет собой смесь стереоизомеров
30 в соотношении, отличном от 1:1. Оптически активные (R)- и (S)- изомеры

могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов, или могут быть разделены стандартными технологиями. Если соединение содержит двойную связь, то заместитель может быть в E или Z конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. В настоящее изобретение также включены все таутомерные формы. Если соединения, изображенные в настоящем документе, представлены как имеющие определенную стереохимию, то специалистам в данной области техники понятно, что такие соединения могут содержать определенное обнаруживаемое или необнаруживаемое количество соединений, имеющих такую же структуру, но другую стереохимию.

«IC₉₅» или «EC₉₅» относится к ингибирующей концентрации, необходимой для достижения 95% от максимального требуемого эффекта, который во многих случаях в данном контексте представляет собой подавление вируса ВИЧ. Значение указанного термина определяют с помощью *in vitro* анализа оценки зависимого от концентрации ингибирования вируса ВИЧ дикого типа.

«IC₅₀» или «EC₅₀» относится к ингибирующей концентрации, необходимой для достижения 50% от максимального требуемого эффекта, который во многих случаях в данном контексте представляет собой подавление вируса ВИЧ. Значение указанного термина определяют с помощью *in vitro* анализа оценки зависимого от концентрации ингибирования вируса ВИЧ дикого типа.

«Фармацевтически приемлемые» относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые пригодны для получения фармацевтической композиции, которая подходит для фармацевтического применения в ветеринарии или медицине.

«Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает, без ограничения, любой адъювант, носитель, вспомогательное вещество, скользящую добавку, подсластитель, разбавитель, консервант,

краситель/окрашивающий агент, усилитель вкуса, поверхностно-активное
вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий
агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор,
5 одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и
лекарственных средств США как приемлемый для применения для людей
или домашних животных.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения,
которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает (или
может быть превращена в форму, которая обладает) требуемой
10 фармакологической активностью исходного соединения. Такие соли
включают соли присоединения кислот, образованные с неорганическими
кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная
кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или
образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота,
15 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
20 кислота, пальмитиновая кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота,
янтарная кислота, винная кислота, п-толуолсульфоновая кислота,
триметилуксусная кислота и т.п., а также соли, образованные при замене
кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, на ион
металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного
25 металла или ион алюминия; или при координации с органическим
основанием, таким как диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и
т.п. В данное определение включены также соли аммония и соли
замещенного или кватернизованного аммония. Иллюстративные
неограничивающие перечни фармацевтически приемлемых солей
30 представлены в публикациях S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19
(1977), и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson,

ред., 21е издание, Lippincott, Williams & Wilkins, Филадельфия, штат Пенсильвания, РА, (2005), на с. 732, таблица 38-5, обе публикации включены в настоящий документ посредством ссылки.

- В настоящем изобретении также предложены пролекарства
- 5 соединений, описанных в настоящем документе. «Пролекарство» в области фармацевтики определяют как биологически неактивное производное лекарственного соединения, которое при введении в организм человека каким-либо химическим или ферментативным путем превращается в биологически активное исходное лекарственное соединение.
- 10 «Субъект» и «субъекты» относится к людям, домашним животным (например, собакам и кошкам), сельскохозяйственным животным (например, коровам, лошадям, овцам, козам и свиньям), лабораторным животным (например, мышам, крысам, хомячкам, морским свинкам, свиньям, карманным питомцам, кроликам, собакам и обезьянам) и т.п.
- 15 В данном контексте «лечить» или «лечение» представляет собой подход к достижению преимущественных или требуемых результатов. Для целей настоящего изобретения, преимущественные или требуемые результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптома и/или уменьшение тяжести симптома, и/или предотвращение усугубления
- 20 симптома, связанного с заболеванием или патологическим состоянием. В одном варианте реализации «лечить» или «лечение» включает одно или более из следующих: а) подавление заболевания или патологического состояния (например, уменьшение одного или более симптомов, возникающих в результате заболевания или патологического состояния,
- 25 и/или уменьшение степени заболевания или патологического состояния); b) замедление или остановка развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или патологическим состоянием (например, стабилизация болезни или патологического состояния, задержка усугубления или прогрессирования заболевания или состояния); и/или с) облегчение
- 30 заболевания или патологического состояния, например, инициация

регрессии клинических симптомов, облегчение болезненного состояния, отсрочка прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни и/или увеличение продолжительности жизни.

В данном контексте «задержка» развития заболевания или

5 патологического состояния означает задержку, торможение, замедление, сдерживание, стабилизацию и/или отсрочку развития заболевания или патологического состояния. Такая задержка может иметь различную продолжительность времени, в зависимости от истории болезни и/или субъекта, подлежащего лечению. Как понятно специалистам в данной

10 области техники, достаточная или существенная задержка может в действительности включать предупреждение, то есть у субъекта не будет развиваться заболевание или патологическое состояние. Например, способ, который «задерживает» развитие СПИДа представляет собой способ, который снижает вероятность развития заболевания в данных временных

15 рамках и/или снижает тяжесть заболевания в данных временных рамках по сравнению с отсутствием применения указанного способа. Такие сравнения могут быть основаны на клинических исследованиях с привлечением статистически значимого количества субъектов. Например, развитие СПИДа можно обнаруживать известными способами, такими как подтверждение у

20 субъекта ВИЧ⁺ статуса и оценку количества Т-клеток у субъекта или другого признака развития СПИДа, такого как исключительная усталость, потеря массы, постоянная диарея, жар, опухшие лимфатические узлы на шее, в подмышках или в паху, или наличие условно-патогенного состояния, которое, как известно, связано со СПИДом (например, состояния, которое

25 обычно отсутствует у субъектов с функционирующей иммунной системой, но присутствует у пациентов со СПИДом). Развитие также может относиться к прогрессированию заболевания, которое может быть первоначально необнаруживаемым, и включает возникновение, рецидив и начало.

30 В данном контексте «предупреждать» или «предупреждение»

относится к режиму, который защищает от возникновения заболевания или расстройства, так что клинические симптомы заболевания не проявляются. Таким образом, «предупреждение» относится к введению терапии (например, введение терапевтического вещества) субъекту до появления

5 обнаруживаемых признаков заболевания у субъекта (например, введение терапевтического вещества субъекту в отсутствие обнаруживаемого инфекционного агента (например, вируса) у субъекта). Субъектом может быть индивидуум с риском развития заболевания или расстройства, таким как индивидуум, имеющий один или более факторов риска, которые, как

10 известно, связаны с развитием или началом заболевания или расстройства. Таким образом, термин «предупреждение инфекции ВИЧ» относится к введению субъекту, у которого отсутствует обнаруживаемая инфекция ВИЧ, терапевтического анти-ВИЧ вещества. Следует понимать, что субъект для

15 превентивной анти-ВИЧ терапии может быть индивидуумом с риском приобретения вируса ВИЧ. Кроме того, следует понимать, что предупреждение может не обеспечивать полную защиту от возникновения заболевания или расстройства. В некоторых случаях предупреждение включает снижение риска развития заболевания или расстройства. Снижение риска может не приводить к полному исключению риска развития

20 заболевания или расстройства.

В данном контексте индивидуум «с риском» является индивидуумом, имеющим риск развития патологического состояния, подлежащего лечению. Индивидуум «с риском» может иметь или не иметь обнаруживаемое

25 заболевание или патологическое состояние и может иметь или не иметь видимое обнаруживаемое заболевание до лечения способами, описанными в настоящем документе. «С риском» означает, что индивидуум имеет один или более так называемых факторов риска, которые представляют собой измеримые параметры, коррелирующие с развитием заболевания или патологического состояния и известные в данной области техники.

30 Индивидуум, имеющий один или более указанных факторов риска, имеет более высокую вероятность развития заболевания или патологического

состояния, чем индивидиум без такого фактора(ов) риска. Например, индивидиумами с риском развития СПИДа являются индивидиумы с ВИЧ.

В данном контексте термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству, которое является эффективным для достижения требуемого биологического или медицинского ответа, включая такое количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания является достаточным для обеспечения такого лечения заболевания, или такое количество, которое является эффективным для защиты от приобретения или начала заболевания. Эффективное количество варьируется в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также от возраста, массы и т.п. субъекта, подлежащего лечению. Эффективное количество может включать диапазон количеств. Как понятно в данной области техники, эффективное количество может быть представлено в одной или более дозах, т.е. для достижения требуемого результата лечения может потребоваться одна доза или несколько доз. Эффективное количество можно рассматривать в контексте введения одного или более терапевтических агентов, и можно считать, что один агент введен в эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими агентами может быть достигнут или достигнут требуемый или преимущественный результат. Подходящие дозы любых совместно введенных соединений могут быть необязательно снижены вследствие комбинированного действия (например, аддитивного или синергетического эффекта) соединений.

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

Предложены также соединения, в которых от 1 до n указанных или неуказанных атомов водорода, присоединенных к атому углерода, могут быть заменены атомом дейтерия или D, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области техники, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода.

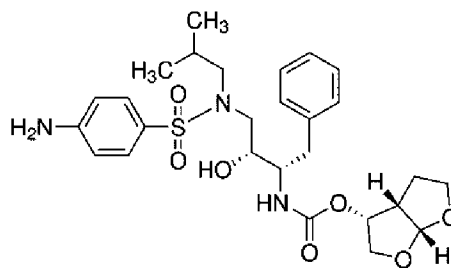
Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизму и, следовательно, могут быть пригодны для увеличения периода полувыведения указанных соединений при введении млекопитающему. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода заменены дейтерием.

Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в описанные соединения, также включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{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 позитрон-излучающими изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть пригодным в исследованиях позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом. Соединения Формулы (Ia) или (Ib) с изотопной меткой могут быть, в общем, получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными тем, которые описаны в приведенных ниже примерах, с использованием соответствующего реагента с изотопной меткой вместо реагента без метки, используемого ранее.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть ковалентно связаны с полиэтиленгликолем (ПЭГ) заместителем, т.е. могут быть «пэгилированными» для улучшения фармакокинетических и метаболических профилей.

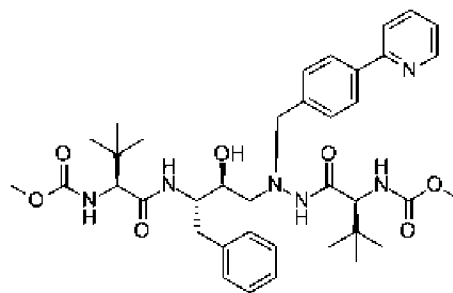
В данном контексте дарунавир представляет собой ингибитор

протеазы ВИЧ, имеющий структуру:



и имеющий название по ИЮПАК [(3aS,4R,6aR)-2,3,3a,4,5,6a-гексагидрофууро[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) доступен в продаже под брендом PREZISTA®.

5 В данном контексте атазанавир представляет собой ингибитор



протеазы ВИЧ, имеющий структуру:

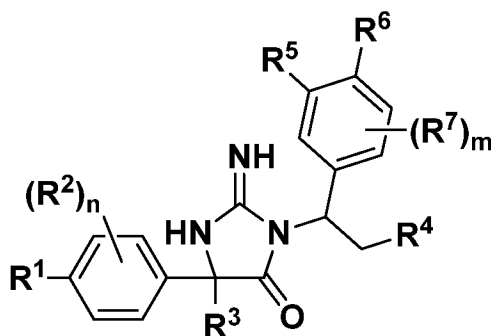
и имеющий название по ИЮПАК метил-N-[(2S)-1-[2-[(2S,3S)-2-гидрокси-3-[[[(2S)-2-(метоксикарбониламино)-3,3-диметилбутаноил]амино]-4-фенилбутил]-2-[(4-пиридин-2-илфенил)метил]гидразинил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамат. Атазанавир (ATV) доступен в продаже под брендом REYATAZ®.

10 оксобутан-2-ил]карбамат. Атазанавир (ATV) доступен в продаже под брендом REYATAZ®.

СОЕДИНЕНИЯ

В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы

I:



I

где

n равен 0-2;

m равен 0-1;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C_{2-6} алкинила, $-OR^a$, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила и 3-10-членного циклоалкила, где каждый C_{2-6} алкинил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, $-NR^aR^b$, галогена, циано и $-OR^a$, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил или 3-10-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^4 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_{1-2}OR^b$, $-OS(O)_{1-2}NR^aR^b$ и $-OR^a$;

R^5 выбран из группы, состоящей из циано, галогена и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^6 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

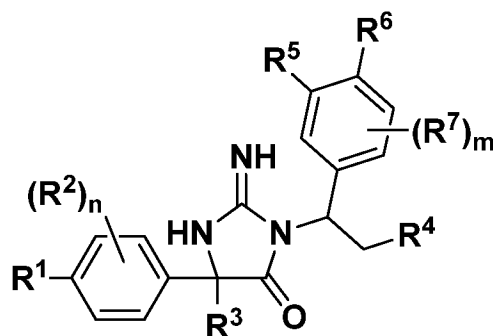
каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, циано, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с

атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} ;

- каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероцикла, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ и $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклического кольца, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одной-пятью галогенами, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, 3-12-членными гетероциклами, C_{1-6} галогеналкилами, 6-10-членными арилами и $-NO_2$; и
- каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероцикла, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, amino, $-S(O)_2-CH_3$, C_{1-6} алкиламино, $-CN$ и галогена; или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы I:



I

где

n равен 0-2;

5 m равен 0-1;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C_{2-6} алкинила, $-OR^a$, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 3-10-членного гетероалкила, где каждый 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, $-NR^aR^b$, галогена, циано или $-OR^a$, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил или C_{3-10} циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

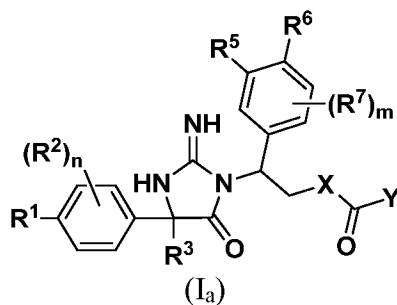
R^4 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_{1-2}OR^b$, $-OS(O)_{1-2}NR^aR^b$ или $-OR^a$;

R^5 выбран из группы, состоящей из циано, галогена и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

- R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-3} галогеналкокси или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;
- каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, циано, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;
- каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} ;
- каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ или $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклильного кольца, где каждый C_{1-6} алкил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, 3-12-членными гетероциклилами или $-NO_2$; и
- каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного

гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила,
гидроксила, amino, $-S(O)_2-CH_3$, C_{1-6} алкиламино, $-CN$ или галогена;
или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы
5 (I_a):



где
10 n равен 0-2;
m равен 0-1;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C₂₋₆
алкинила, -OR^a, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклила, 6-
10-членного арила и 3-10-членного гетероалкила, где каждый 5-10-членный
15 гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 3-10-членный
циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода,
циано, C₁₋₆ алкила, -NR^aR^b, галогена или -OR^a, где C₁₋₆ алкил необязательно
замещен 1-5 группами R²⁰; или где R¹ и R² вместе с атомами, к которым они
20 присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный 1-5
группами R²⁰;

R³ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил или C₃₋₁₀ циклоалкил,
каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

X представляет собой оксо или NR^a;
25 Y представляет собой -NR^aR^b;

R⁵ выбран из группы, состоящей из циано, галогена и 5-10-членного
гетероарила, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5
группами R²⁰;

R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, циано, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где
5 каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

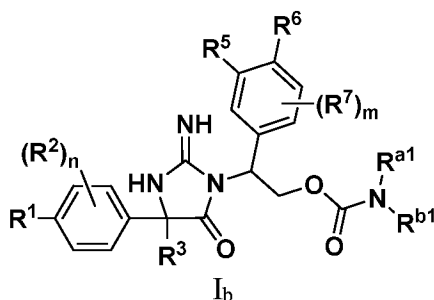
10 каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H , C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный
15 гетероциклил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} ;

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$
20 или $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклильного кольца, где каждый C_{1-6} алкил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил
25 необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, 3-12-членными гетероциклилами или $-NO_2$; и

30 каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного

гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, amino, $-S(O)_2-CH_3$, C_{1-6} алкиламино, $-CN$ или галогена; или его фармацевтически приемлемая соль.

5 В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы (I_b):



где

10 n равен 0-2;

m равен 0-1;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C_{2-6} алкинила, $-OR^a$, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 3-10-членного гетероалкила, где каждый 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, $-NR^aR^b$, галогена, циано или $-OR^a$, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ; или где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкинил или C_{3-10} циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^5 выбран из группы, состоящей из циано, галогена и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, циано, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероцикла, где
5 каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

10 каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный
15 гетероцикл, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} ;

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероцикла, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$
20 или $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового 3-10-членного циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклического кольца, где каждый C_{1-6} алкил, 3-10-членный
25 циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероцикл, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, 3-12-членными гетероциклами или $-NO_2$;

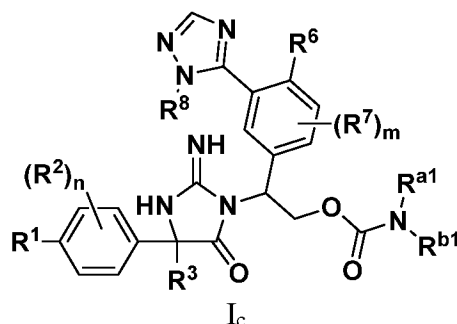
R^{a1} и R^{b1} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, $-S(O)_2R^{21}$, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или где

R^{a1} и R^{b1} присоединены к одной и той же группе с образованием 3-12-членного гетероциклила, необязательно замещенного одной-пятью группами R^{21} ; и

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, amino, $-S(O)_2-CH_3$, C_{1-6} алкиламино, $-CN$ или галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы (Ic):



где

n равен 0-2;

m равен 0-1;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C_{2-6} алкинила, $-OR^a$, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 3-10-членного гетероалкила, где каждый 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, C_{1-6} алкила, $-NR^aR^b$, галогена или $-OR^a$, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ; или где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они

присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкинил или 3-10-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

5 R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, циано, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где
10 каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, каждый из которых
15 необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} ;

20 каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$
25 или $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклильного кольца, где каждый C_{1-6} алкил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил
30 необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-$

$S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, 3-12-членными гетероциклами или $-NO_2$;

R^8 представляет собой галоген, оксо, $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, $-COR^{21}$,

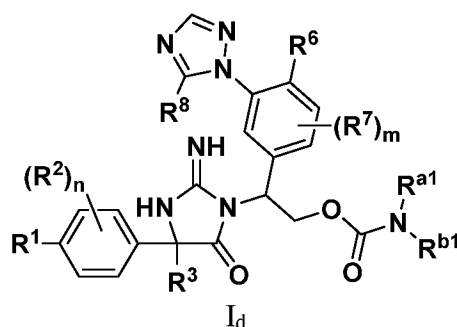
5 R^{a1} и R^{b1} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, $-S(O)_2R^{21}$, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или где

R^{a1} и R^{b1} присоединены к одной и той же группе с образованием 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного одной-пятью группами R^{21} ; и

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероцикла, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, амина, $-S(O)_2-CH_3$, C_{1-6} алкиламина, $-CN$ или галогена;

15 или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение Формулы (Id):



20 где

n равен 0-2;

m равен 0-1;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C_{1-6} алкинила, $-OR^{20}$, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 3-10-членного гетероалкила, где каждый 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероцикл, 6-10-членный арил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

- каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, $-NR^aR^b$, галогена, циано или $-OR^a$, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ; или где R^1 и R^2 связаны с образованием 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-5 группами R^{20} ;
- 5 R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкинил или 3-10-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;
- R^6 представляет собой галоген, $-CN$, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или C_{3-6} гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;
- каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила,
- 10 C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, циано, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;
- 15 каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H; или C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный
- 20 гетероциклил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} ;
- каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, –
- 25 $NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ или $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклильного
- 30 кольца, где каждый C_{1-6} алкил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, –

$C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, 3-12-членными гетероциклами или $-NO_2$;

- 5 R^8 представляет собой галоген, оксо, $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-10-членный циклоалкил, $-COR^{21}$,
 R^{a1} и R^{b1} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, $-S(O)_2R^{21}$, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или где
10 R^{a1} и R^{b1} присоединены к одной и той же группе с образованием 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного одной-пятью группами R^{21} , и
каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероцикла, 5-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила,
15 гидроксила, амина, $-S(O)_2-CH_3$, C_{1-6} алкиламино, $-CN$ или галогена;
или его фармацевтически приемлемая соль.

- В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{2-6} алкинила, $-OR^a$, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероцикла и 5-10-членного арила, где каждый C_{2-6} алкинил, 5-
20 10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероцикл и 6-10-членный арил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} .

В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{2-6} алкинила и $-OR^a$, где C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} .

- 25 В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из группы, состоящей из 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероцикла и 5-10-членного арила, где каждый 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероцикл и 6-10-членный арил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} .

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой водород.

- 30 В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой циано.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой атом галогена. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фтор, хлор или бром. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой бром.

5 В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{2-6} алкинил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой этинил, бутинил, пропинил, пентинил или гексинил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой
10 этинил, бутинил, пропинил, пентинил или гексинил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой этинил, дополнительно замещенный C_{5-10} гетероарилем, который необязательно замещен C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой этинил, дополнительно замещенный пиразолилом, который необязательно замещен
15 C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 1-(дифторметил)-5-этинил-1H-пиразолил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой бутинил, необязательно замещенный сульфонилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-инил.

20 В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{1-3} галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой трифторметил. В других вариантах реализации R^1 представляет собой дифторметил или фторметил.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-OR^a$. В
25 некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метокси, этокси, изопропокси или трет-бутокси.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 1 или более группами R^{20} . В
30 некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 1-2 группами R^{20} . В некоторых вариантах

реализации R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 3-6-членным циклоалкилом.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой тетрагидрофуранил, фуранил, пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиофенил, оксазолил, тиазолил, оксадиазолил, изоксазолил, тиадиазолил, изотиазолил, фенил, пиридинил, пиранил, пиримидинил, пиридазинил или пиразинил, который может быть дополнительно замещен независимо 1 или более группами R^{20} , выбранными из: C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ или $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклильного кольца, где каждый C_{1-6} алкил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, 3-12-членными гетероциклилами или $-NO_2$.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пятичленный гетероарил, замещенный 1-4 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пятичленный гетероарил, замещенный C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиофенил, оксазолил или тиазолил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пятичленный гетероарил, замещенный C_{1-6} алкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пятичленный гетероарил, замещенный 3-6-членным циклоалкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пятичленный

гетероарил, замещенный 3-6-членным гетероциклилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пятичленный гетероарил, замещенный одним или более атомами галогена. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пятичленный гетероарил, замещенный комбинацией C_{1-6} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 3-6-членного циклоалкила или одного или более атомов галогена.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, замещенный 1-3 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, замещенный C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, замещенный диформетиллом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, замещенный трифторэтилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, замещенный циклопропиллом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, замещенный оксетанилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, замещенный одним или более атомами галогена. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фторзамещенный пиразолил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, замещенный метилом или этилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, замещенный тридегтерированным метилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, замещенный сульфонилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, замещенный метилсульфонилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, замещенный циклопропилсульфонилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил, независимо замещенный одной или более группами R^{20} , такими как галоген, C_{1-6} алкил, 3-6-членный циклоалкил или C_{1-3} галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой незамещенный пиразолил.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой триазолил, замещенный 1 или 2 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1

- представляет собой триазилил, замещенный 3-6-членным циклоалкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой триазилил, замещенный циклопропилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой триазилил, замещенный C_{1-3} галогеналкилом. В
- 5 некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой триазилил, замещенный дифтор- или трифторметилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой триазилил, замещенный C_{1-6} алкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метил-, этил- или пропилзамещенный триазилил. В некоторых вариантах реализации R^1
- 10 представляет собой триазилил, замещенный диметилпропилом или неопентилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой триазилил, замещенный тридейтерированным метилом. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой незамещенный триазилил.
- В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой
- 15 тетразилил, замещенный группой R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{1-6} алкил-замещенный тетразилил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метил-, этил- или пропилзамещенный тетразилил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метил-замещенный тетразилил. В некоторых вариантах
- 20 реализации R^1 представляет собой незамещенный тетразилил.
- В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой циано-замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{1-3} алкокси-замещенный фенил. В
- 25 некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{1-3} галогеналкокси-замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой дифторметокси-замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой сульфонил-замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой метилсульфонил-
- 30 замещенный фенил.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой шестичленный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиридинил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой циано-замещенный пиридинил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой галоген-замещенный пиридинил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фторпиридинил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{1-3} галогеналкил-замещенный пиридинил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой дифторметил-замещенный пиридинил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой трифторметил-замещенный пиридинил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиридинил, замещенный 5-10-членным гетероциклом, который необязательно замещен 1-5 группами R^{21} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиридинил, замещенный гексагидропиридазинилом, который дополнительно необязательно замещен 1-5 группами R^{21} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 1-(оксетан-3-ил)гексагидропиридазинил.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразинил, необязательно замещенный 1-4 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный 1-4 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой циано-замещенный пиримидинил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой галоген-замещенный пиримидинил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фторзамещенный пиримидинил.

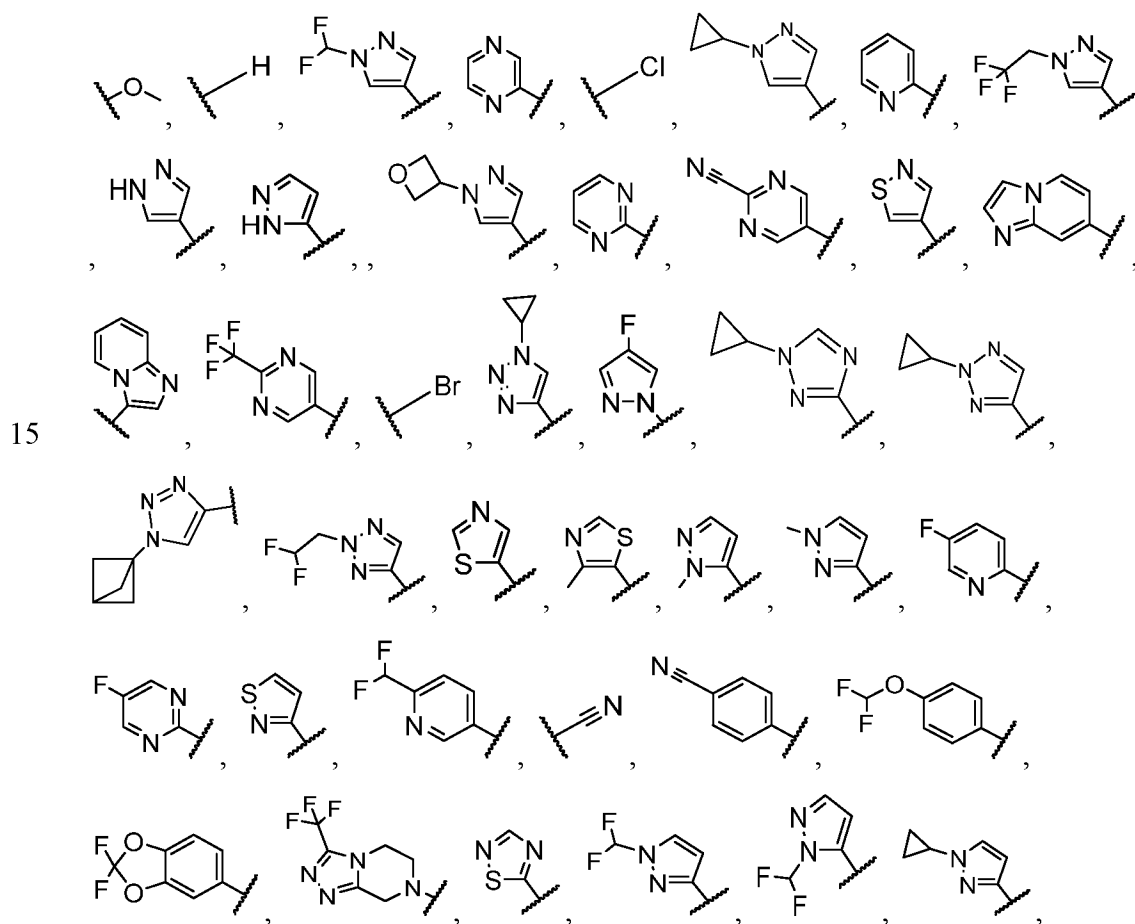
В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой девятичленный гетероцикл, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой бензо[d][1,3]диоксолил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксолил.

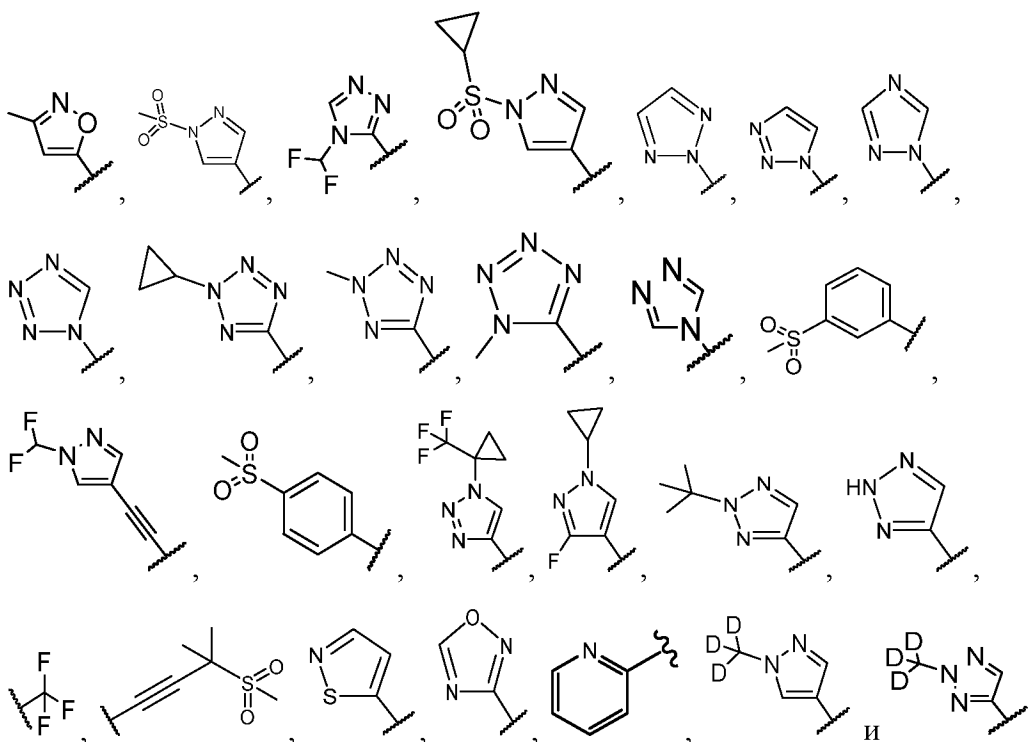
В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразинил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{1-3} галогеналкил-замещенный 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразинил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразинил.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой имидазо[1,2-а]пиридинил.

В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой инден или имидазо[1,2-а]пиридин.

В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из группы, состоящей из:





5

В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой циано. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации существует одна группа R^2 , которая представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации существуют две группы R^2 , каждая из которых независимо выбрана из атомов галогена. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации существуют две группы R^2 , которые обе представляют собой фтор. В некоторых вариантах реализации R^2 отсутствует, или n равен нулю.

15 В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} .

20 В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют

гетероциклил или карбоциклил, причем гетероциклил, образованный группами R^1 и R^2 , необязательно замещен одной-пятью группами R^{20} .

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют
5 пятичленный гетероциклил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{20} .

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиразолил, необязательно замещенный одной-тремя группами R^{20} . В
10 некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиразолил, замещенный 3-6-членным циклоалкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиразолил, замещенный циклопропилом. В
15 некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиразолил, замещенный циано-группой.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют
20 имидазолил, необязательно замещенный одной-тремя группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют имидазолил.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют
25 шестичленный гетероарил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{20} .

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридинил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{20} . В
30 некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридинил,

замещенный C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридинил, замещенный дифторметилом.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами
5 углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридинил, замещенный C_{1-3} алкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют метил- замещенный пиридинил.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами
10 углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридинил, замещенный 3-6-членным циклоалкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридинил, замещенный циклопропилом.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами
15 углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридинил, замещенный одним или более галогенами. В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридинил,
20 замещенный бромом, фтором или хлором.

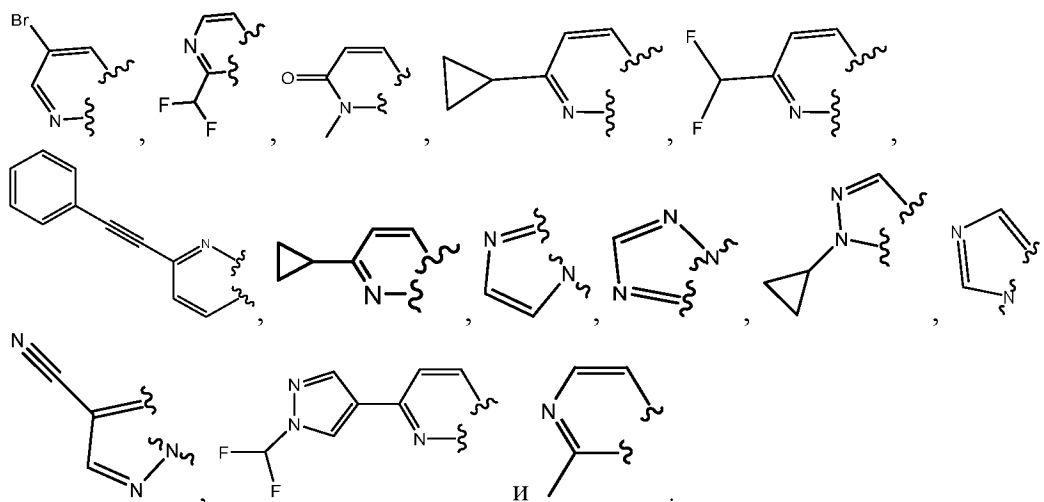
В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами
углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридинил, замещенный C_{2-6} алкинилом, где C_{2-6} алкинил может быть дополнительно замещен 5-10-членным арилом. В некоторых вариантах
25 реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридинил, замещенный этинилом, который дополнительно замещен 5-10-членным арилом. В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридинил, замещенный фенилом.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами
30 углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют

пиридирил, замещенный оксо-группой и C_{1-3} алкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридирил, замещенный оксо-группой и метилом. В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют 1-метил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-онил.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридирил, замещенный 5-10-членным гетероариллом, причем 5-10-членный гетероарилл может быть дополнительно замещен C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридирил, замещенный пиразолилом, причем пиразолил может быть дополнительно замещен C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридирил, замещенный пиразолилом, причем пиразолил может быть дополнительно замещен дифторметилом. В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют пиридирил, замещенный дифторметилпиразолилом.

В некоторых вариантах реализации R^1 и R^2 вместе с атомами углерода и/или гетероатомом, к которым они присоединены, образуют группы, состоящие из:



5 В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} галогеналкил, где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкинил могут быть дополнительно замещены 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{2-6} алкинил, где C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкинил могут быть дополнительно замещены 1-5 группами R^{20} .

10 В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} галогеналкил, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил и C_{1-6} галогеналкил могут быть дополнительно замещены 1-5 группами R^{20} .

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой пропил или бутыл, каждый из которых замещен 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой пропил или бутыл, замещенный 1-5 группами R^{20} .

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой пропил, замещенный комбинацией C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 3-6-членного циклоалкила, циано или сульфонильных групп. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой пропил, замещенный комбинацией C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 3-6-членного циклоалкила, циано или сульфонильных групп, где C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, циано или сульфонильные группы могут быть дополнительно замещены одним или более метилами, галогенами или циклопропилами.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой метилпропил или диметилпропил.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой пропил, метилпропил или диметилпропил, каждый из которых дополнительно
5 замещен одним или более галогенами.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой пропил, метилпропил или диметилпропил, который дополнительно замещен одним или более галогенами. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой фторзамещенный диметилпропил. В некоторых вариантах реализации
10 R^3 представляет собой фтор- или хлорзамещенный метилпропил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 1,1-дифтор-2,2-диметилпропил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 1,1,1-трифтор-2,2-метилпропил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 1,1,1-трифтор-2,2-метилпропил или его стереоизомеры.
15 В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 2-фтор-2-метилпропил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 2-хлор-2-метилпропил.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой циано-замещенный метилпропил или диметилпропил. В некоторых вариантах
20 реализации R^3 представляет собой 1-циано-2-метилпропил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 1-циано-2,2-диметилпропил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 1-циано-2,2-диметилпропил или его стереоизомеры.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой
25 метилпропил, замещенный сульфонилом, причем сульфонил может быть дополнительно замещен C_{1-3} алкилом. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 1-метилсульфонил-2-метилпропил.

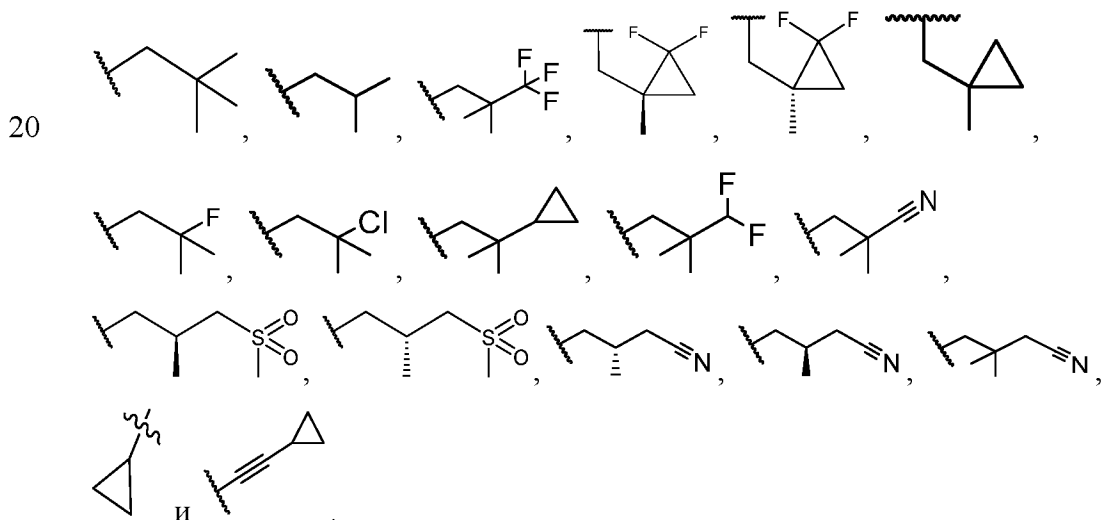
В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой пропил, замещенный C_{1-3} алкилом, 3-6-членный циклоалкил или галоген-
30 замещенный 3-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 2-циклопропилпропил. В некоторых вариантах

реализации R^3 представляет собой 2-циклопропил-2-метилпропил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой пропил, замещенный дифторциклопропилом. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 2-дифторциклопропилпропил и его стереоизомеры.

- 5 В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой C_{2-4} алкинил, замещенный 3-6-членным циклоалкилом. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой этинил, замещенный 3-6-членным циклоалкилом. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 1-циклопропилэтинил.

- 10 В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 3-10-членный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой 3-6-членный циклоалкил и его стереоизомеры. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой циклопропил и его соответствующие стереоизомеры.

В некоторых вариантах реализации R^3 выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_0R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ или $-OR^a$.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой –
5 $OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$ или $-OR^a$.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой –
 $OC(O)NHR^b$ или $-NHC(O)R^b$.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой –
 $OC(O)NHR^b$, где R^b представляет собой циклопропил, замещенный C_{1-6}
10 галогеналкилом.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой –
 $NHC(O)R^b$, где R^b представляет собой циклопропил, замещенный C_{1-6}
галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой
– $NHC(O)R^b$, где R^b представляет собой циклопропил, замещенный группой
15 CF_3 или CHF_2 .

В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу –
 $OC(O)NR^aR^b$, где R^a и R^b выбраны из следующей группы: водород, оксо, C_{1-3}
алкил, 3-6-членный циклоалкил, C_{1-3} галогеналкил, C_{4-6} гетероциклил, 5-10-
членный арил или 5-10-членный гетероарил, где R^a или R^b может быть
20 дополнительно замещен гидроксигруппой, C_{1-3} алкилом или C_{1-3}
галогеналкилом.

В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу –
 $OC(O)NR^aR^b$, где R^a и R^b выбраны из следующей группы: водород, C_{1-3}
алкил, 3-6-членный циклоалкил, C_{4-6} гетероциклил, 6-10-членный арил или
25 5-10-членный гетероарил, где R^a или R^b может быть дополнительно замещен
гидроксигруппой, C_{1-3} алкилом или C_{1-3} галогеналкилом.

В некоторых вариантах реализации R^a и R^b выбраны из водорода,
оксо, метила, этила, изобутила, 1,1-диметила, 2-фторэтила, циклопропила,
дифторэтила, трифторэтила, оксетанила, этанола, фенила и пиримидинила,
30 причем заместители метил, этил, изобутил, 1,1-диметил, 2-фторэтил,

циклопропил, дифторэтил, трифторэтил, оксетанил, этанол, фенил и пиримидинил необязательно замещены 1-5 группами R²¹.

В некоторых вариантах реализации R^a и R^b выбраны из водорода, метила, этила, изобутила, 1,1-диметила, 2-фторэтила, циклопропила, 5 дифторэтила, трифторэтила, оксетанила, этанола, фенила и пиримидинила, причем каждый заместитель метил, этил, изобутил, 1,1-диметил, 2-фторэтил, циклопропил, дифторэтил, трифторэтил, оксетанил, этанол, фенил и пиримидинил необязательно замещен 1-5 группами R²¹.

В некоторых вариантах реализации, если R^a или R^b представляет 10 собой метил, этил, изобутил, 1,1-диметил, 2-фторэтил, циклопропил, дифторэтил, трифторэтил, оксетанил, этанол, фенил и пиримидинил, то R^a и R^b необязательно замещены одним или более C₁₋₃ алкилами или галогенами.

В некоторых вариантах реализации, если R^a или R^b представляет собой метил, этил, изобутил, 1,1-диметил, 2-фторэтил, циклопропил, 15 дифторэтил, трифторэтил, оксетанил, фенил и пиримидинил, то каждый R^a и R^b необязательно замещены одним или более C₁₋₃ алкилами или галогенами.

В некоторых вариантах реализации R^a представляет собой водород, а R^b представляет собой метил, этил, изобутил, 1,1-диметил, 2-фторэтил, циклопропил, дифторэтил, трифторэтил, оксетанил, фенил или 20 пиримидинил, причем R^b необязательно замещен одним или более галогенами (например, F, Cl или Br). В некоторых вариантах реализации R^a представляет собой водород, а R^b представляет собой циклопропил, необязательно замещенный одним или более галогенами (например, F, Cl или Br).

25 В некоторых вариантах реализации R⁴ выбран из группы, состоящей из: карбамоила, диметилкарбамоила, изопропилкарбамоила, циклопропилкарбамоила, 1-(трифторметил)циклопропилкарбамоила, 1-метилциклопропилкарбамоила, 1-фтор-2-метилпропан-2-илкарбамоила, 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-илкарбамоила, 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-илкарбамоила, трет-бутилкарбамоила, циклопропил-(2,2- 30 дифторэтил)карбамоила, 1-(диформетил)циклопропилкарбамоила, оксетан-

3-илкарбамоила, циклопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоила, (1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамоила, фенилкарбамоила, пиридин-2-илкарбамоила, (1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоила, (2,2-дифторэтил)карбамоила, (2,2,2-трифторэтил)карбамоила, (1-(2,2-дифторэтил)циклопропил)карбамоила, (2,2-дифторциклопропил)карбамоила, циклопропил(метил)карбамоила, (2,2-дифторпропил)карбамоила, (3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамоила, метил-(1-этилциклопропил)карбамоила и (1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил. В некоторых вариантах реализации группы R^4 , описанные выше, включают соответствующие стереоизомеры, например, (S)-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил.

В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу – $OC(O)NR^aR^b$, где R^a и R^b представляют собой водород или 3-6-членный циклоалкил, который дополнительно необязательно замещен одним или более галогенами, и их соответствующие стереоизомеры.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (2-(трифторметил)циклопропил)карбамоил. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры (2-(трифторметил)циклопропил)карбамоила, такие как ((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил)карбамоил или ((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)карбамоил.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (2-(дифторметил)циклопропил)карбамоил. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры (2-(дифторметил)циклопропил)карбамоила, такие как ((1S,2S)-2-(дифторметил)циклопропил)карбамоил или ((1R,2R)-2-(дифторметил)циклопропил)карбамоил.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (2,2-дифторциклопропил)карбамат. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры (2,2-дифторциклопропил)карбамоила,

такие как (R)-(2,2-дифторциклопропил)карбамоил или (S)-(2,2-дифторциклопропил)карбамоил.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (2-фторциклопропил)карбамоил. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры (2-фторциклопропил)карбамоила, такие как ((1R,2S)-2-фторциклопропил)карбамоил, ((1S,2R)-2-фторциклопропил)карбамоил, ((1R,2R)-2-фторциклопропил)карбамоил или ((1S,2S)-2-фторциклопропил)карбамоил.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой спиро[2.2]пентан-1-илкарбамоил. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры спиро[2.2]пентан-1-илкарбамоила, такие как (R)-спиро[2.2]пентан-1-илкарбамоил или (S)-спиро[2.2]пентан-1-илкарбамоил.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры (1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоила, такие как (R)-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил или (S)-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (1,1-дифторпропан-2-ил)карбамоил. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры (1,1-дифторпропан-2-ил)карбамоила, такие как (S)-(1,1-дифторпропан-2-ил)карбамоил или (R)-(1,1-дифторпропан-2-ил)карбамоил.

В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из группы, состоящей из: карбамоилокси, диметилкарбамоилокси, изопропилкарбамоилокси, циклопропилкарбамоилокси, 1-(трифторметил)циклопропилкарбамоилокси, 1-метилциклопропилкарбамоилокси, 1-фтор-2-метилпропан-2-илкарбамоилокси, 1,1-дифтор-2-метилпропан-2-илкарбамоилокси, 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-илкарбамоилокси, трет-бутилкарбамоилокси, циклопропил(2,2-дифторэтил)карбамоилокси, 1-(дифторметил)циклопропилкарбамоилокси, оксетан-3-илкарбамоилокси,

циклопропил(2,2,2-трифторэтил)карбамоилокси, (1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамоилокси, фенилкарбамоилокси, пиридин-2-илкарбамоилокси, (1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоилокси, (2,2-дифторэтил)карбамоилокси, (2,2,2-трифторэтил)карбамоилокси, (1-(2,2-дифторэтил)циклопропил)карбамоилокси, (2,2-дифторциклопропил)карбамоилокси, циклопропил(метил)карбамоилокси, (2,2-дифторпропил)карбамоилокси, (3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамоилокси, метил-(1-этилциклопропил)карбамоилокси и (1-(трифторметил)циклопропил)карбамоилокси. В некоторых вариантах реализации группы R^4 , описанные выше, включают соответствующие стереоизомеры, например, (S)-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоилокси.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (2-(трифторметил)циклопропил)карбамоилокси. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры (2-(трифторметил)циклопропил)карбамоилокси, такие как ((1R,2R)-2-(трифторметил)циклопропил)карбамоилокси или ((1S,2S)-2-(трифторметил)циклопропил)карбамоилокси.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (2-(дифторметил)циклопропил)карбамоилокси. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры (2-(дифторметил)циклопропил)карбамоилокси, такие как ((1S,2S)-2-(дифторметил)циклопропил)карбамоилокси или ((1R,2R)-2-(дифторметил)циклопропил)карбамоилокси.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (2,2-дифторциклопропил)карбамоилокси. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры (2,2-дифторциклопропил)карбамоилокси, такие как (R)-(2,2-дифторциклопропил)карбамоилокси или (S)-(2,2-дифторциклопропил)карбамоилокси.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (2-фторциклопропил)карбамоилокси. В других вариантах реализации R^4 может

представлять собой стереоизомеры (2-фторциклопропил)карбамоилокси, такие как ((1R,2S)-2-фторциклопропил)карбамоилокси, ((1S,2R)-2-фторциклопропил)карбамоилокси, ((1R,2R)-2-фторциклопропил)карбамоилокси или ((1S,2S)-2-фторциклопропил)карбамоилокси.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 1-(дифторметил)циклопропилкарбамоилокси.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой спиро[2.2]пентан-1-илкарбамоилокси. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры спиро[2.2]пентан-1-илкарбамоилокси, такие как (R)-спиро[2.2]пентан-1-илкарбамоилокси или (S)-спиро[2.2]пентан-1-илкарбамоилокси.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (1,1,1-трифторпропан-2-ил)илкарбамоилокси. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры (1,1,1-трифторпропан-2-ил)илкарбамоилокси, такие как (R)-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)илкарбамоилокси или (S)-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)илкарбамоилокси.

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой (1,1-дифторпропан-2-ил)илкарбамоилокси. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры (1,1-дифторпропан-2-ил)илкарбамоилокси, такие как (S)-(1,1-дифторпропан-2-ил)илкарбамоилокси или (R)-(1,1-дифторпропан-2-ил)илкарбамоилокси.

В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу – $OC(O)NR^aR^b$, где R^a и R^b связаны друг с другом с образованием 4-6-членного гетероцикла, который необязательно замещен одним или более галогенами, C_{1-3} алкилами, C_{1-3} галогеналкилами, циано или сульфонильными группами. В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из группы, состоящей из: азетидин-1-карбоксила, 3,3-диметилазетидин-1-карбоксила, 3-фтор-3-метилазетидин-1-карбоксила, 3-(2-фторпропан-2-ил)азетидин-1-карбоксила, 3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-карбоксила, 3-(трифторметил)азетидин-1-карбоксила, 3-гидросульфонилазетидин-1-

карбоксила, 3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбоксила, 3-циано-3-метилазетидин-1-карбоксила, 2-метилазетидин-1-карбоксила, 5-азаспиро[2.3]гексан-5-карбоксила, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксила и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоксила.

- 5 В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из группы, состоящей из: азетидин-1-карбонилокси, 3,3-диметилазетидин-1-карбонилокси, 3-фтор-3-метилазетидин-1-карбонилокси, 3-(2-фторпропан-2-ил)азетидин-1-карбонилокси, 3-(1,1-дифторэтил)азетидин-1-карбонилокси, 3-(трифторметил)азетидин-1-карбонилокси, 3-гидросульфонилазетидин-1-карбонилокси, 3-(метилсульфонил)азетидин-1-карбонилокси, 3-циано-3-метилазетидин-1-карбонилокси, 2-метилазетидин-1-карбонилокси, 5-азаспиро[2.3]гексан-5-карбонилокси, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонилокси и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонилокси.
- 10

- В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу – $NHC(O)R^b$, где R^b представляет собой C_{1-3} алкил или 3-6-членный циклоалкил, причем C_{1-3} алкил или 3-6-членный циклоалкил дополнительно необязательно замещен галогеном, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом или 3-6-членным циклоалкилом. В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу $-NC(O)R^a$, где R^a представляет собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или 3-6-членный циклоалкил, причем C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или 3-6-членный циклоалкил дополнительно необязательно замещен галогеном, C_{1-3} алкилом, C_{1-3} галогеналкилом или 3-6-членным циклоалкилом. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 3,3,3-трифторпропанамидил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 3,3,3-трифтор-2-метилпропанамидил. В других вариантах реализации R^4 может представлять собой стереоизомеры 3,3,3-трифтор-2-метилпропанамидила, такие как (R)-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамидил или (S)-3,3,3-трифтор-2-метилпропанамидил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 2-циклопропилацетамидил. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой изобутирамидил.
- 15
- 20
- 25
- 30

В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу $-OR^a$, где R^a может представлять собой C_{1-3} алкил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, причем каждый C_{1-3} алкил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил может
5 быть дополнительно необязательно замещен одним или более галогенами или C_{1-3} алкилами. В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу $-OR^a$, где R^a может представлять собой C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, причем C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, 3-6-членный
10 циклоалкил, 5-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил может быть дополнительно необязательно замещен одним или более галогенами или C_{1-3} алкилами. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой 2,4-дифторфенокси.

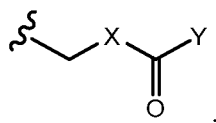
В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу –
15 $NHS(O)_2R^b$. В некоторых вариантах реализации R^4 имеет формулу – $NHS(O)_2R^b$, где R^b представляет собой C_{1-3} алкил или 3-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу – $NS(O)_{0-2}R^a$. В некоторых вариантах реализации R^4 имеет формулу $-NS(O)_{0-2}R^a$, где R^a представляет собой C_{1-3} алкил или 3-6-членный циклоалкил. В
20 некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой циклопропилсульфонамидил.

В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу – $NHC(O)OR^b$. В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу – $NHC(O)OR^b$, где R^b выбран из C_{1-3} алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, 5-10-членного арила или 5-10-членного
25 гетероарила. В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу – $NHC(O)O$ -циклопропил. В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу $-NC(O)OR^a$. В некоторых вариантах реализации R^4 имеет общую формулу $-NC(O)OR^a$, где R^a выбран из C_{1-3} алкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, 5-10-членного арила или 5-10-
30 циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла, 5-10-членного арила или 5-10-

членного гетероарила. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой карбаматциклопропил.

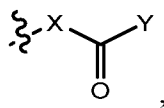
В некоторых вариантах реализации атомы галогена любой группы в R^4 могут быть заменены атомами дейтерия. В некоторых вариантах реализации атомы водорода любой группы в R^4 могут быть заменены атомами дейтерия.

В других вариантах реализации R^4 имеет следующую формулу:



где X представляет собой оксо или N, и Y имеет общую формулу $-NR^aR^b$. В некоторых вариантах реализации X представляет собой оксо. В некоторых вариантах реализации, если X представляет собой оксо, то это означает, что X представляет собой кислородный линкер: -O-. В некоторых вариантах реализации Y выбран из водорода, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 3-6-членного циклоалкила, 4-10-членного гетероциклила, 5-10-членного арила, сульфонила или амина, где C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, 4-10-членный гетероциклил, 5-10-членный арил, сульфонил или аминогруппа необязательно дополнительно замещены одной или более группами R^{20} .

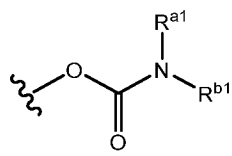
В других вариантах реализации R^4 имеет следующую формулу:



где X представляет собой оксо или N, и Y имеет общую формулу $-NR^aR^b$. В некоторых вариантах реализации X представляет собой оксо. В некоторых вариантах реализации, если X представляет собой оксо, то это означает, что X представляет собой кислородный линкер: -O-. В некоторых вариантах реализации Y выбран из водорода, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 3-6-членного циклоалкила, 4-10-членного гетероциклила, 5-10-членного арила, сульфонила или амина, где C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, 4-10-членный гетероциклил, 5-10-членный арил, сульфонил или

аминогруппа необязательно дополнительно замещены одной или более группами R^{20} .

В других вариантах реализации R^4 имеет следующую формулу:



5

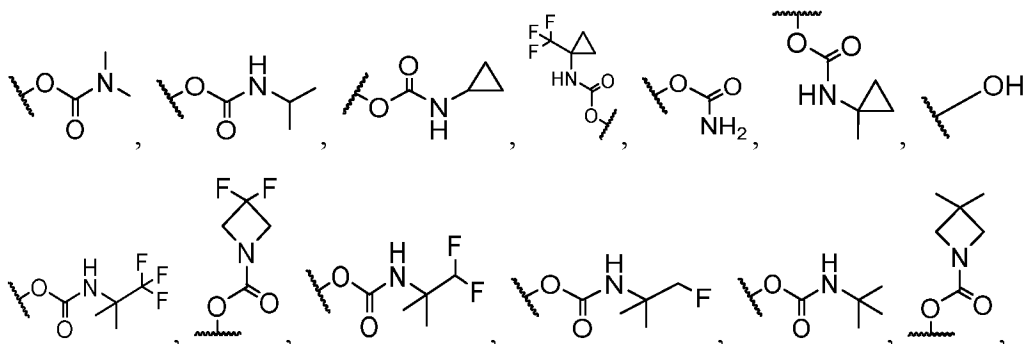
где R^{a1} и R^{b1} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, $-S(O)_2R^{21}$, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} , где каждая группа R^{21} независимо выбрана из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, амина, $-S(O)_2-CH_3$, амина, $-CN$ или галогена.

10

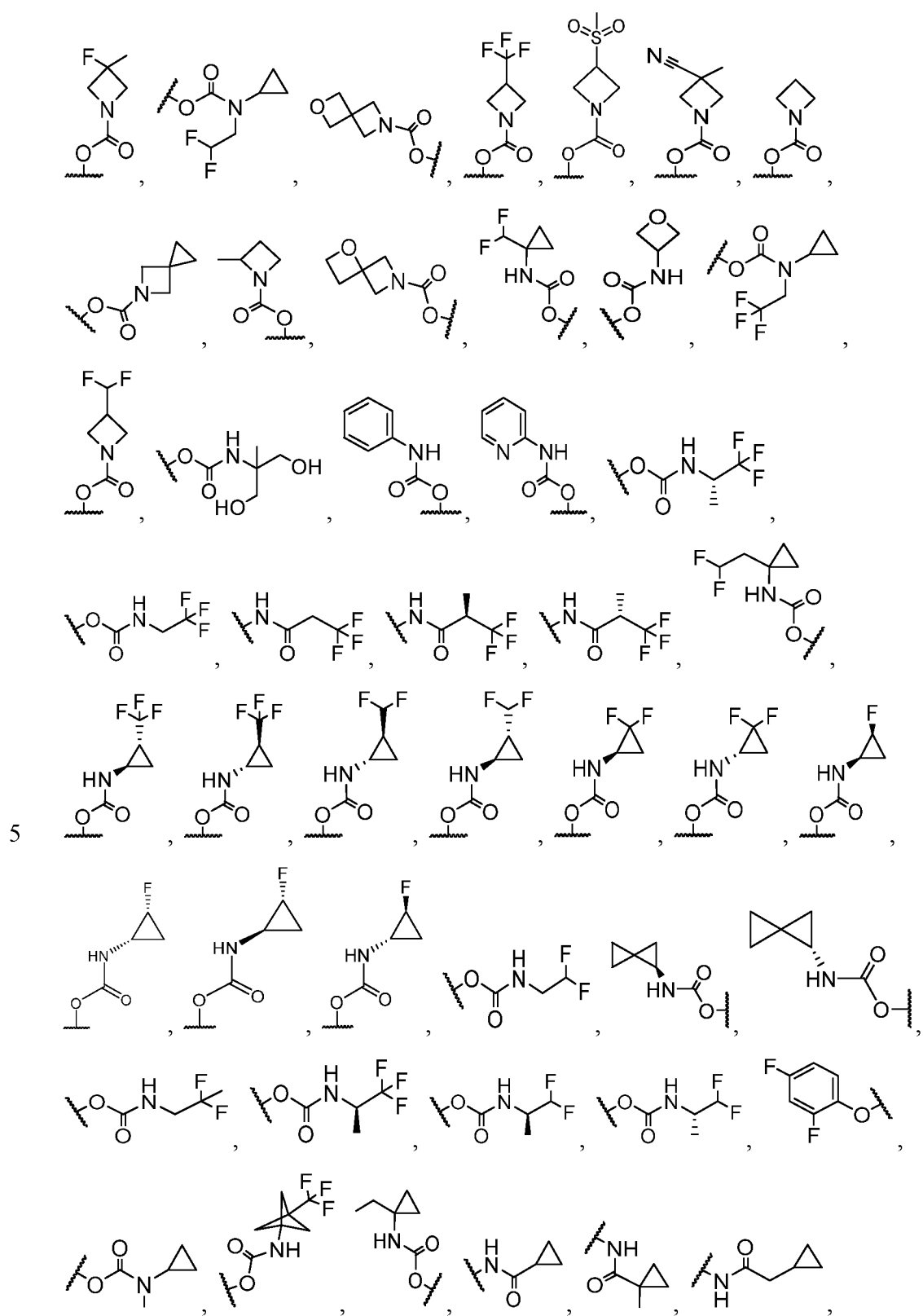
В некоторых вариантах реализации R^{a1} и R^{b1} присоединены к одной и той же группе с образованием 3-12-членного гетероциклила, необязательно замещенного одной-пятью группами R^{21} .

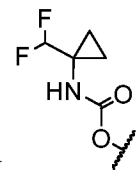
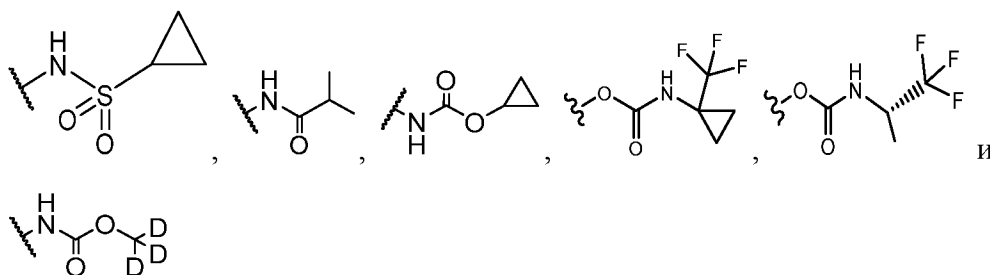
15

В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из группы, состоящей из:



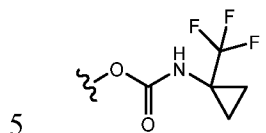
20



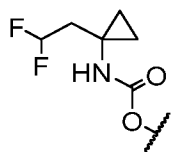


В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой

В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой



В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой



В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой 5-10-членный гетероарил, причем 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} .

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный 1-3 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, выбранными из циано, C_{1-3} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный C_{1-6} галогеналкилом, где C_{1-6} галогеналкил представляет собой CHF_2 .

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой незамещенный пиразолил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой 4-цианопиразолил. В некоторых вариантах реализации

R^5 представляет собой пиразолил, замещенный C_{1-3} галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой фторметилпиразолил, дифторметилпиразолил или трифторметилпиразолил.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой
5 дифторметилпиразолил.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой имидазолил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой имидазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, выбранными из циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой имидазолил, 1-метил-1H-имидазолил, 4-хлор-1H-имидазолил, 4,5-дихлор-1H-имидазолил и дифторметиимидазолил.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой триазолил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой триазолил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, выбранными из циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой триазолил, метилтриазолил, дифторметилтриазолил и циклопропилтриазолил.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой тетразолил, необязательно замещенный группой R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой тетразолил, необязательно замещенный группами, выбранными из циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой оксазолил, необязательно замещенный 1-3 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой оксазолил, необязательно замещенный 1,

2 или 3 группами, выбранными из циано, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила. В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой оксазолил, метилоксазолил и
5 фенилоксазолил.

В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой тиазолил, необязательно замещенный 1-3 группами R²⁰. В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой тиазолил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, выбранными из циано, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила. В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой тиазолил, фенилтиазолил и
10 морфолинилтиазолил.

В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой
15 тиadiaзолил, необязательно замещенный группой R²⁰. В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой тиadiaзолил, необязательно замещенный любой из следующих групп: циано, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах
20 реализации R⁵ представляет собой тиadiaзолил и циклопропилтиadiaзолил. В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой 1,3,4-тиadiaзолил. В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой 1,2,3-тиadiaзолил.

В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой
25 пиридинил, необязательно замещенный 1-4 группами R²⁰. В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой пиридинил, необязательно замещенный C₁₋₃ алкилом или галогеном. В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой пиридинил или метилпиридинил. В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой фторпиридинил или
30 хлорпиридинил.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный 1-3 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, выбранными из циано, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой пиримидинил. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой пиримидинил, замещенный группой C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой метоксипиримидинил.

В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой циано.

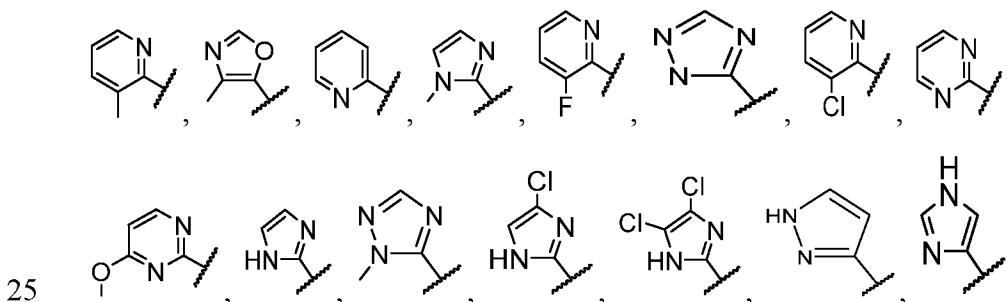
В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой фтор.

В других вариантах реализации R^5 имеет следующую структуру:

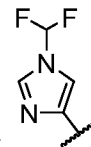


где R^8 представляет собой галоген, оксо, $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил или $-COR^{21}$, и где R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероцикла, 5-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, amino, $-S(O)_2-CH_3$, C_{1-6} алкиламино, $-CN$ или галогена.

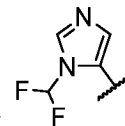
В некоторых вариантах реализации R^5 выбран из группы, состоящей из:



В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой



В некоторых вариантах реализации R^5 представляет собой



В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} .

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или C_{5-10} гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} .

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой хлор. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой циано.

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой C_{1-3} галогеналкокси. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой фторметокси. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой дифторметокси. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой трифторметокси.

В некоторых вариантах реализации R^6 имеет общую формулу – $C(O)NR^aR^b$. В некоторых вариантах реализации R^6 имеет формулу – $C(O)NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой водород, C_{1-3} алкил, C_{1-3} галогеналкил или 3-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^6 имеет формулу $-C(O)NR^aR^b$, где R^a и R^b независимо представляют собой водород, C_{1-3} алкил или 3-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-C(O)NR^aR^b$, где оба R^a и R^b представляют собой водород. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой формамидил.

В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, оксазолил или тиазолил, который может
5 быть независимо замещен 1, 2 или 3 C_{1-3} алкильными или C_{1-3} галогеналкильными группами. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой триазолил, независимо замещенный 1 или 2 C_{1-3} алкильными или C_{1-3} галогеналкильными группами. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой фторметилтриазолил. В некоторых
10 вариантах реализации R^6 представляет собой дифторметилтриазолил. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой трифторметилтриазолил.

В некоторых вариантах реализации R^7 отсутствует, или R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, –
15 NR^aR^b , галогена, циано, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} .

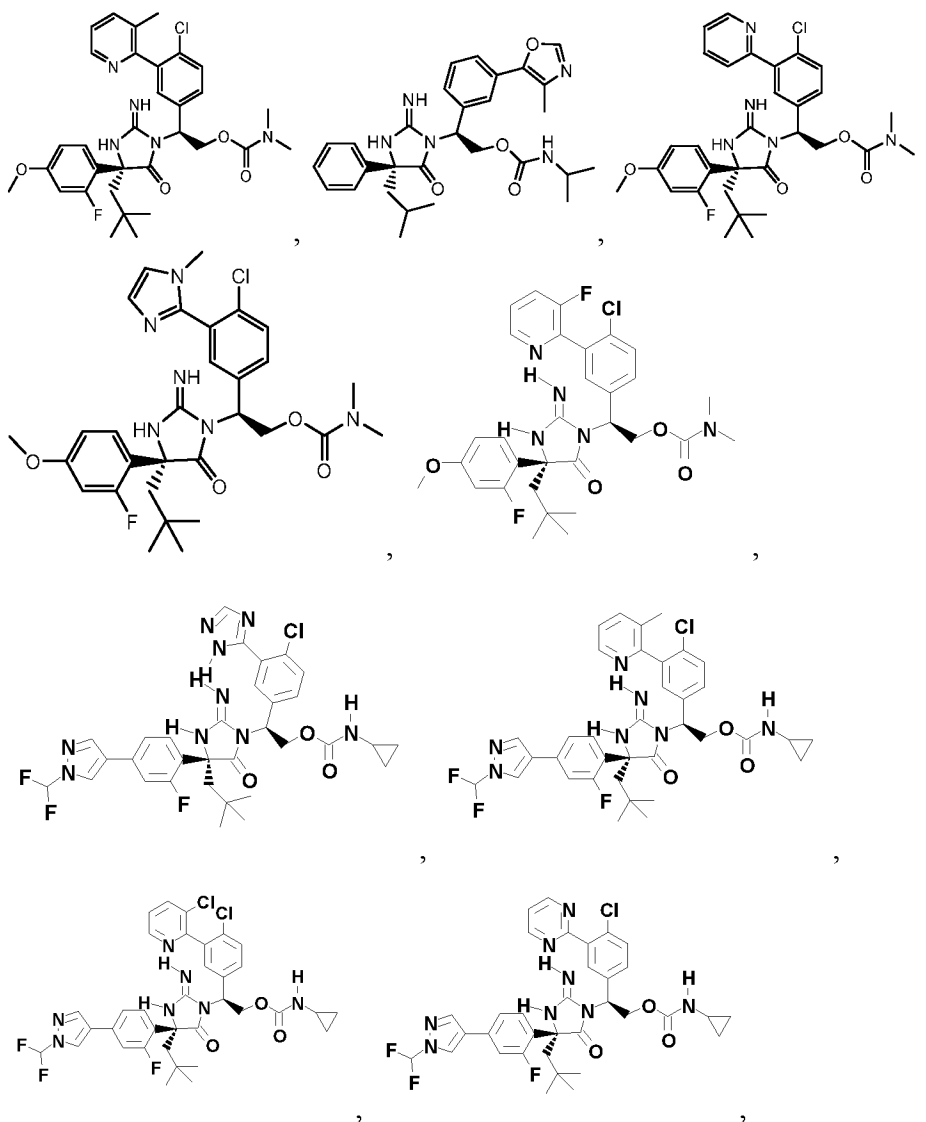
20 В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой 5-10-членный гетероарил, который необязательно замещен 1-5 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой пятичленный гетероарил, замещенный 1, 2, 3 или 4 группами R^{20} . В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой фуранил, пирролил, имидазолил,
25 пиразолил, триазолил, оксазолил или тиазолил, который может быть независимо замещен 1, 2 или 3 C_{1-3} алкильными группами. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой метилоксазолил.

В некоторых вариантах реализации R^7 отсутствует. В некоторых вариантах реализации m равен 0. В некоторых вариантах реализации m
30 равен 1.

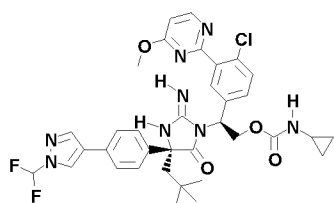
В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой C_{1-6} галогеналкил. В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой CHF_2 . В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой CH_2F . В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой CF_3 .

5

В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению выбрано из группы, состоящей из:

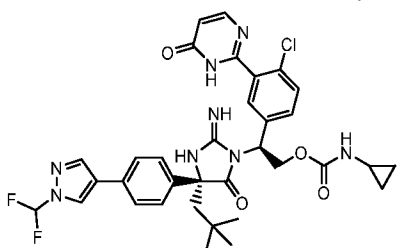


10

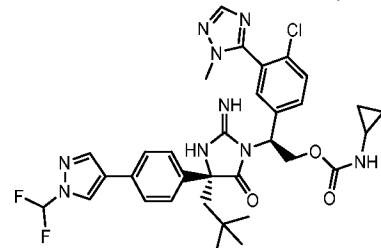


,

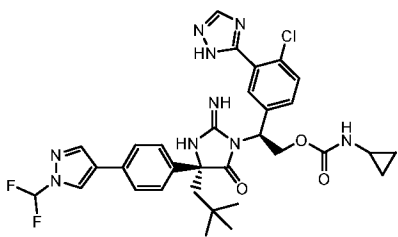
,



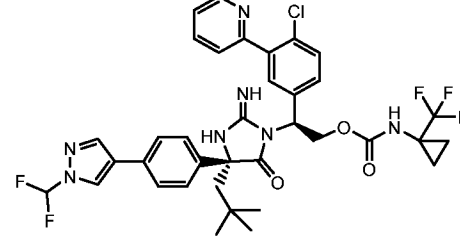
,



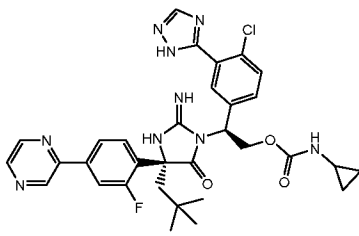
,



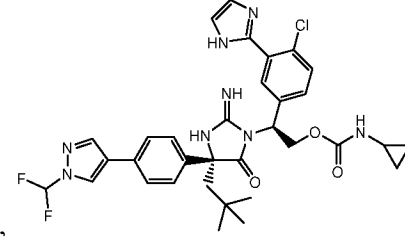
,



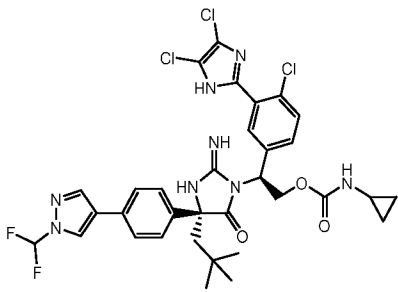
,



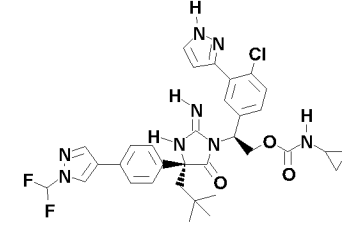
,



,

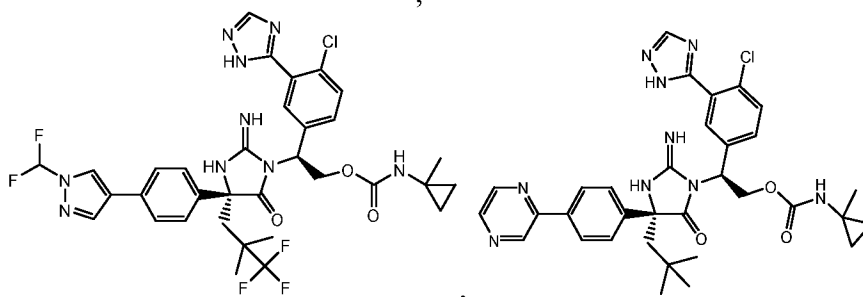
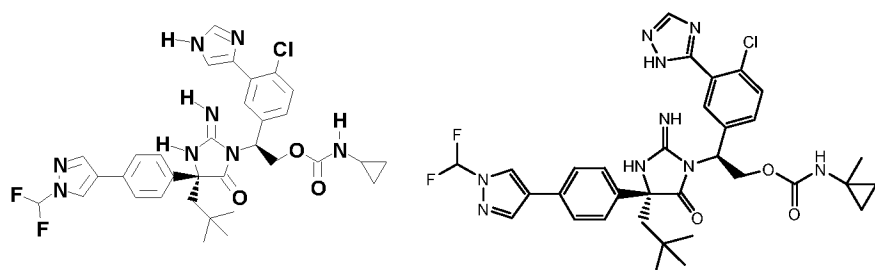
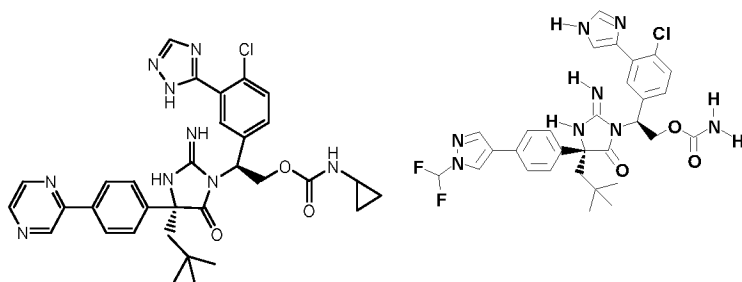
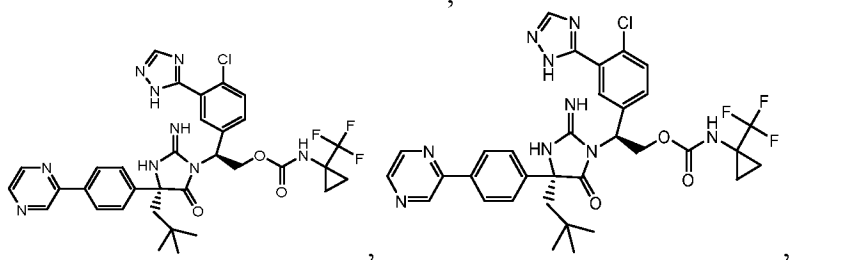
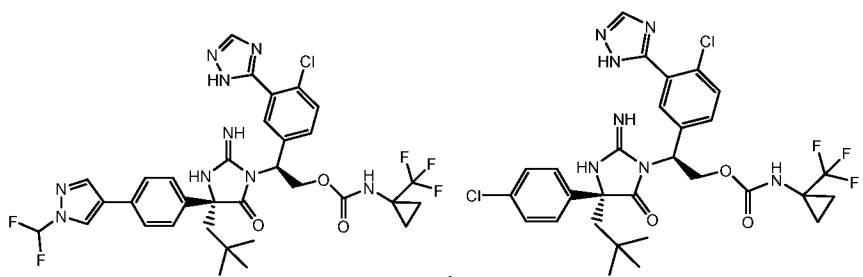


,

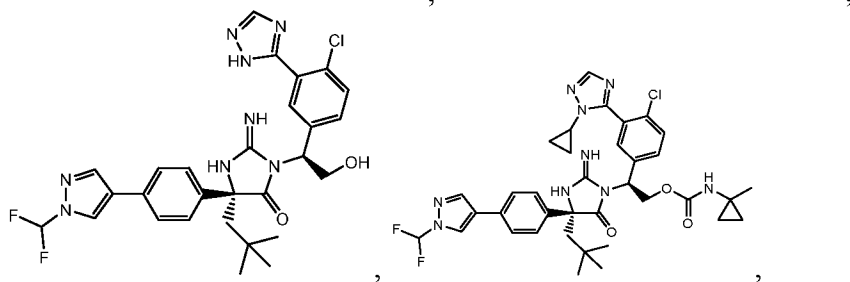
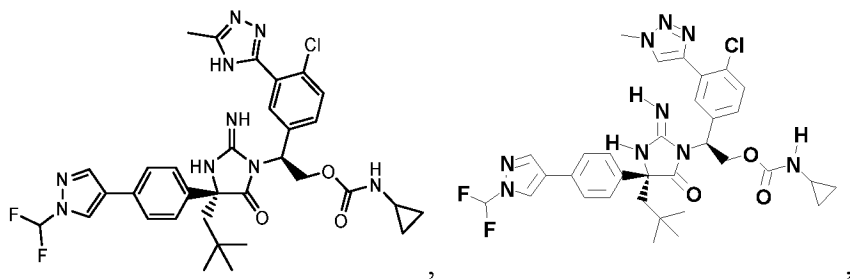
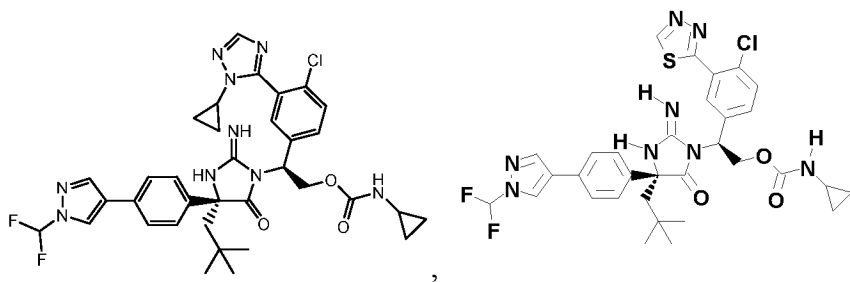
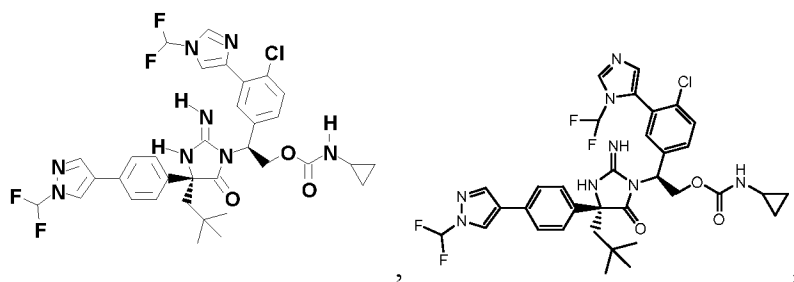
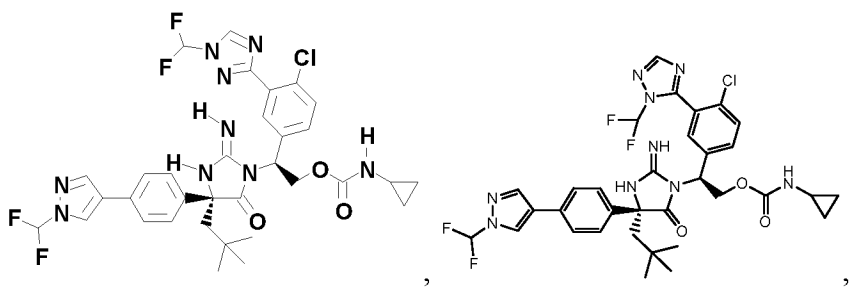


,

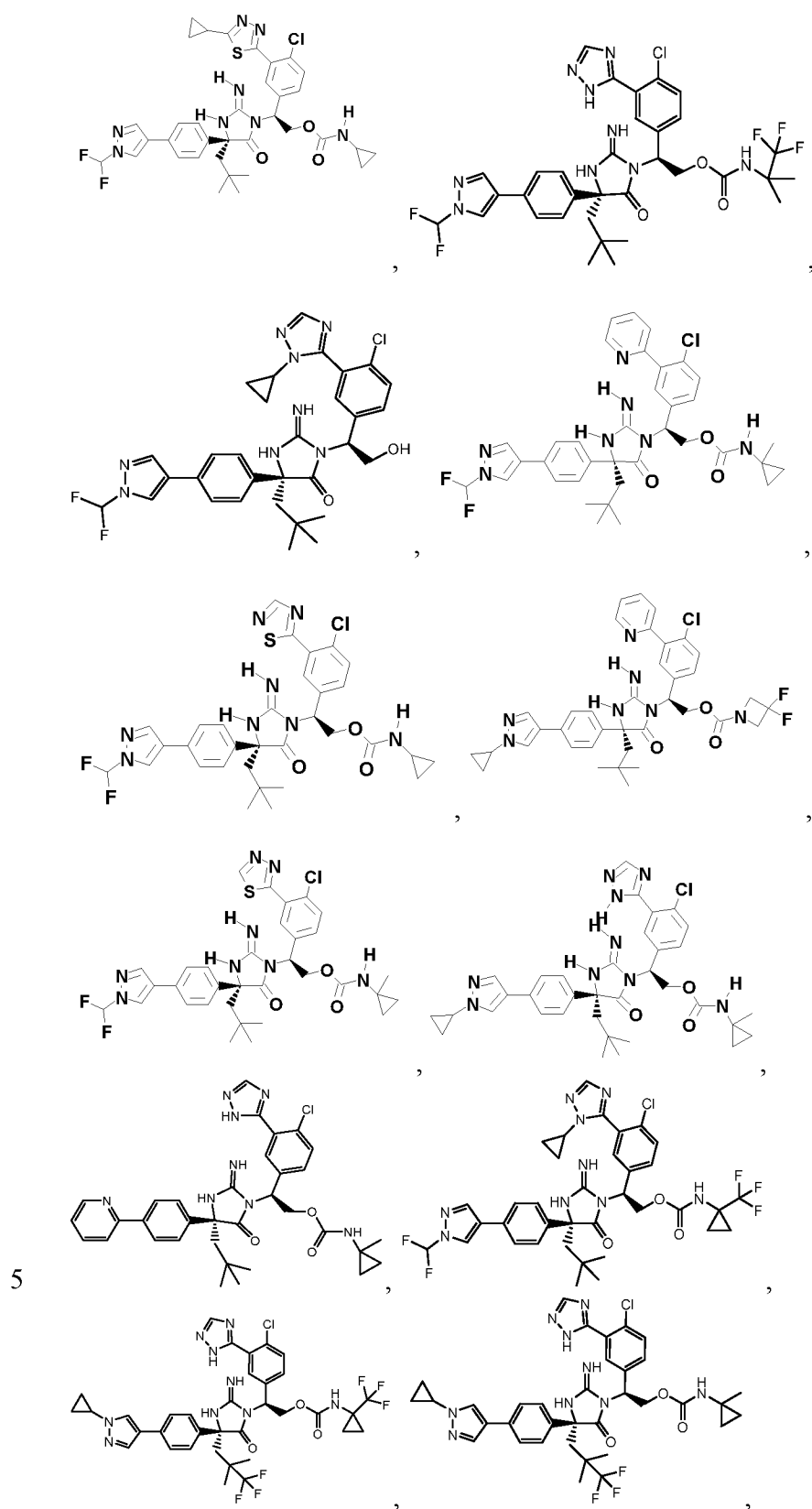
5

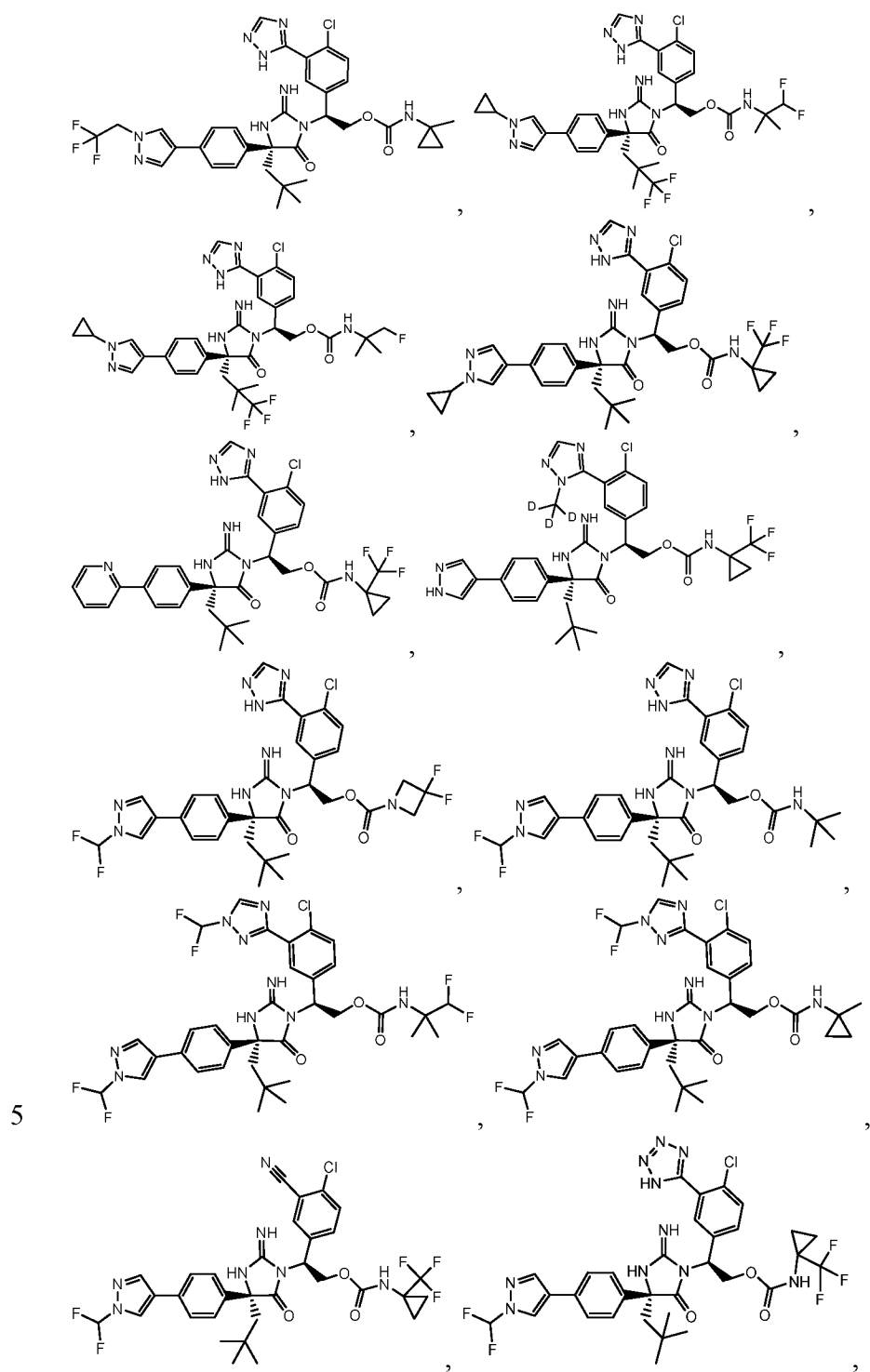


5

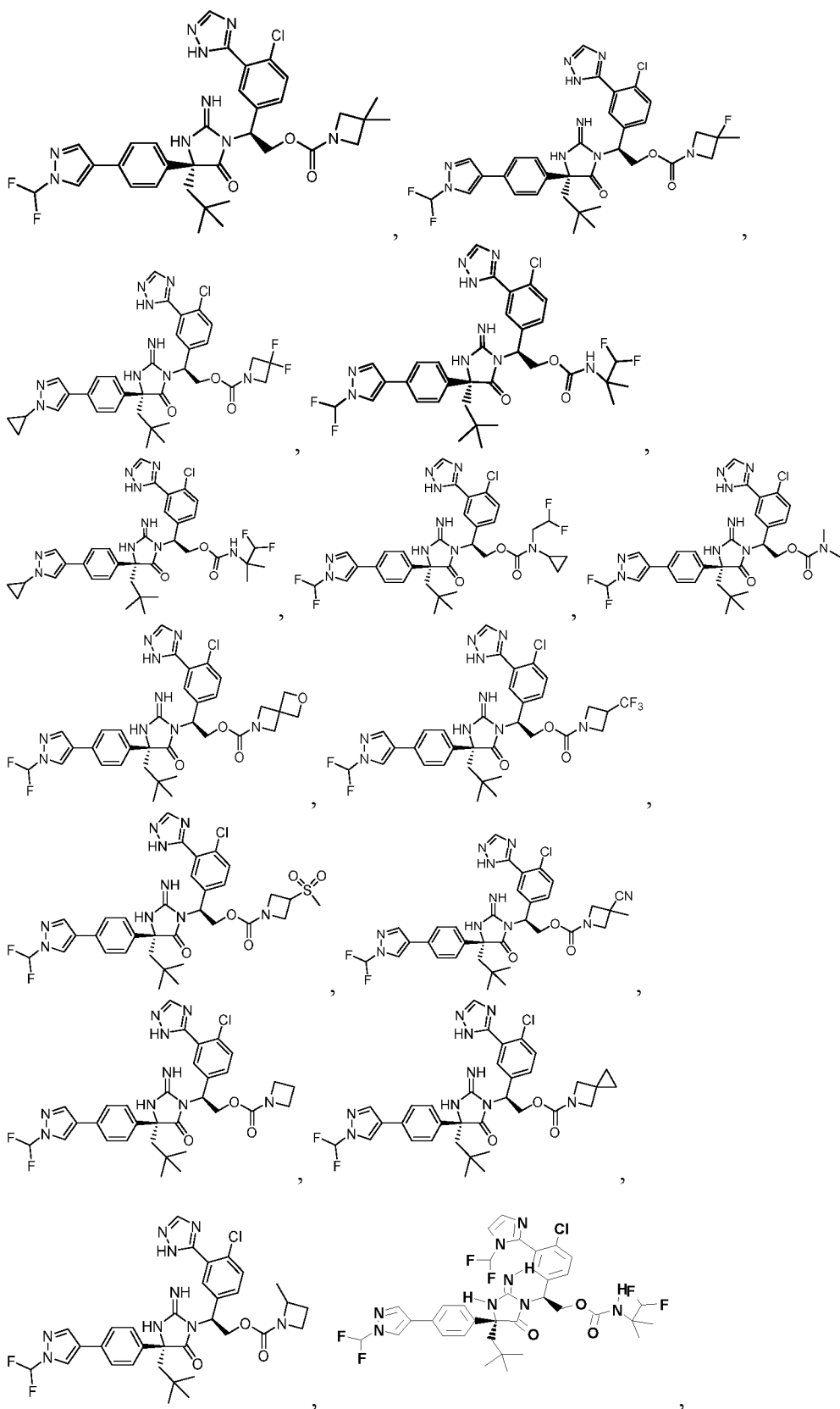


5

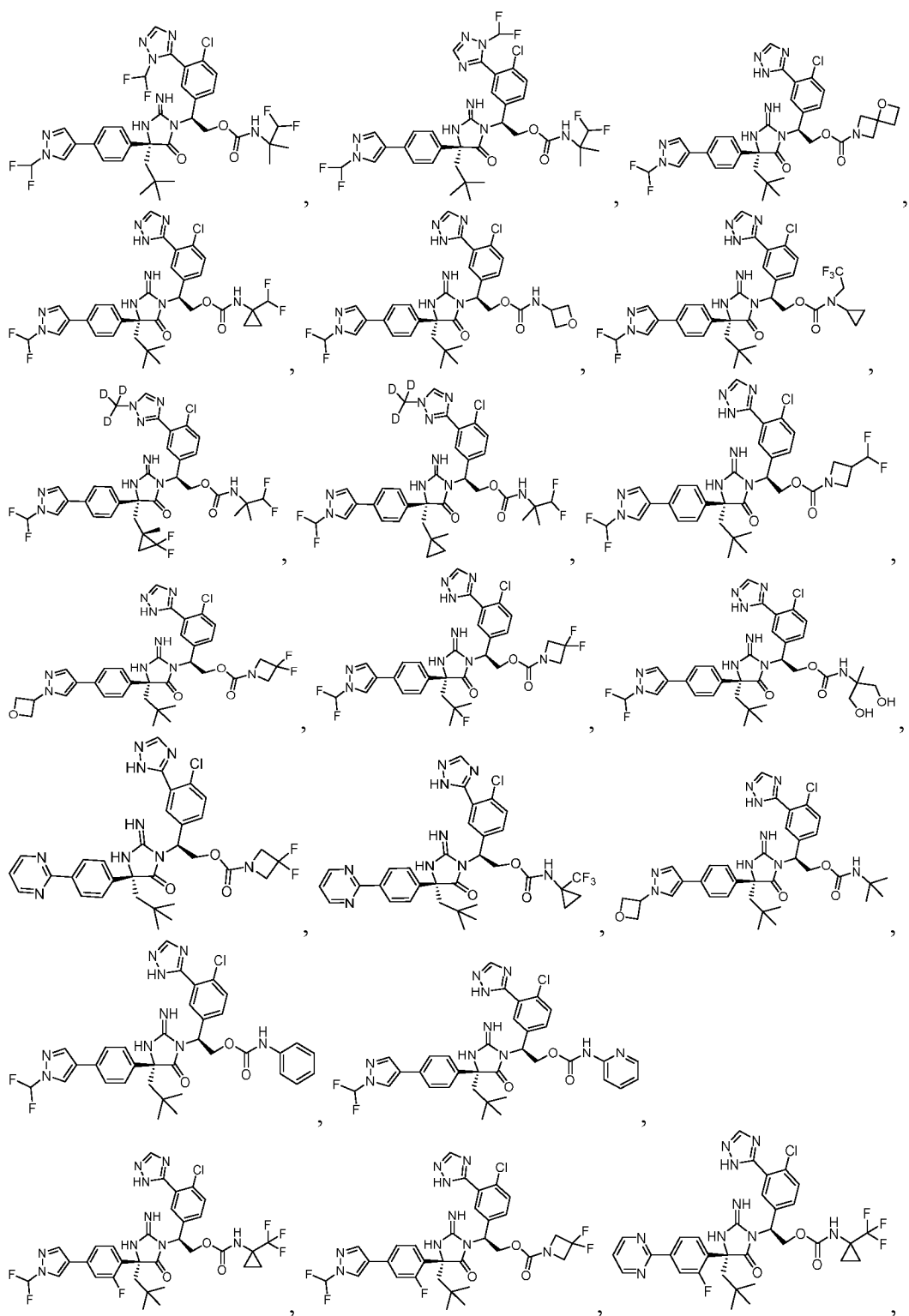


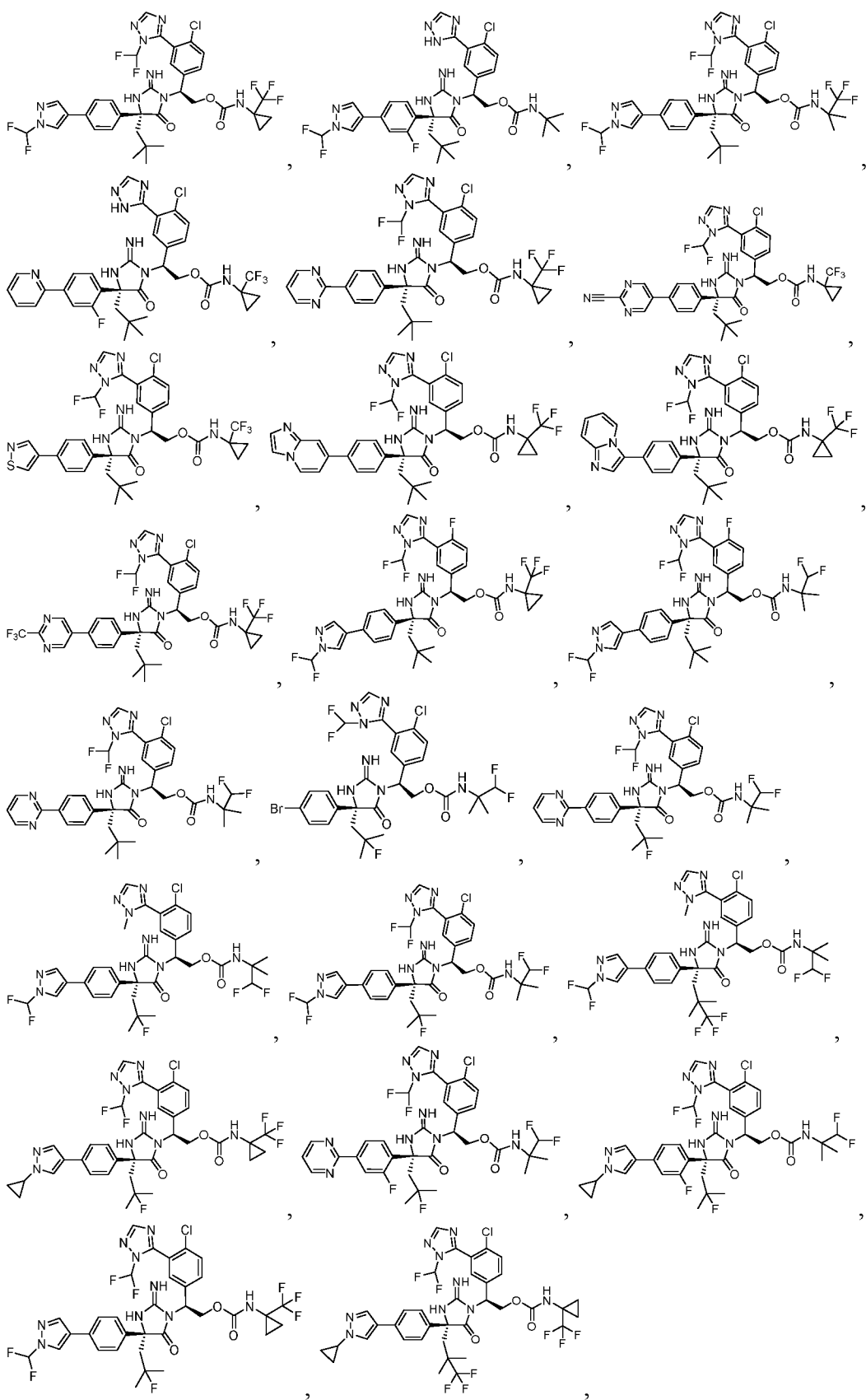


5



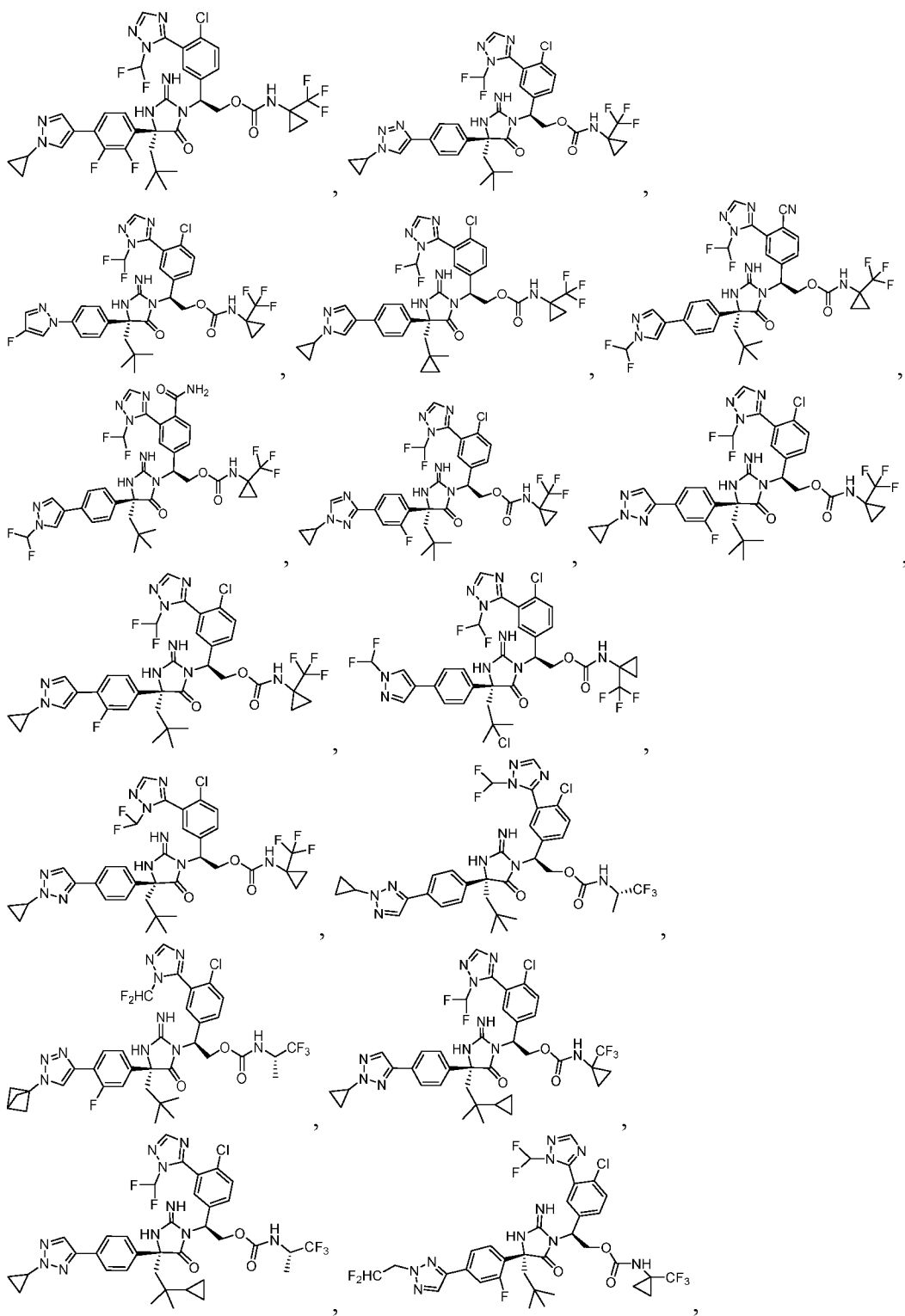
5

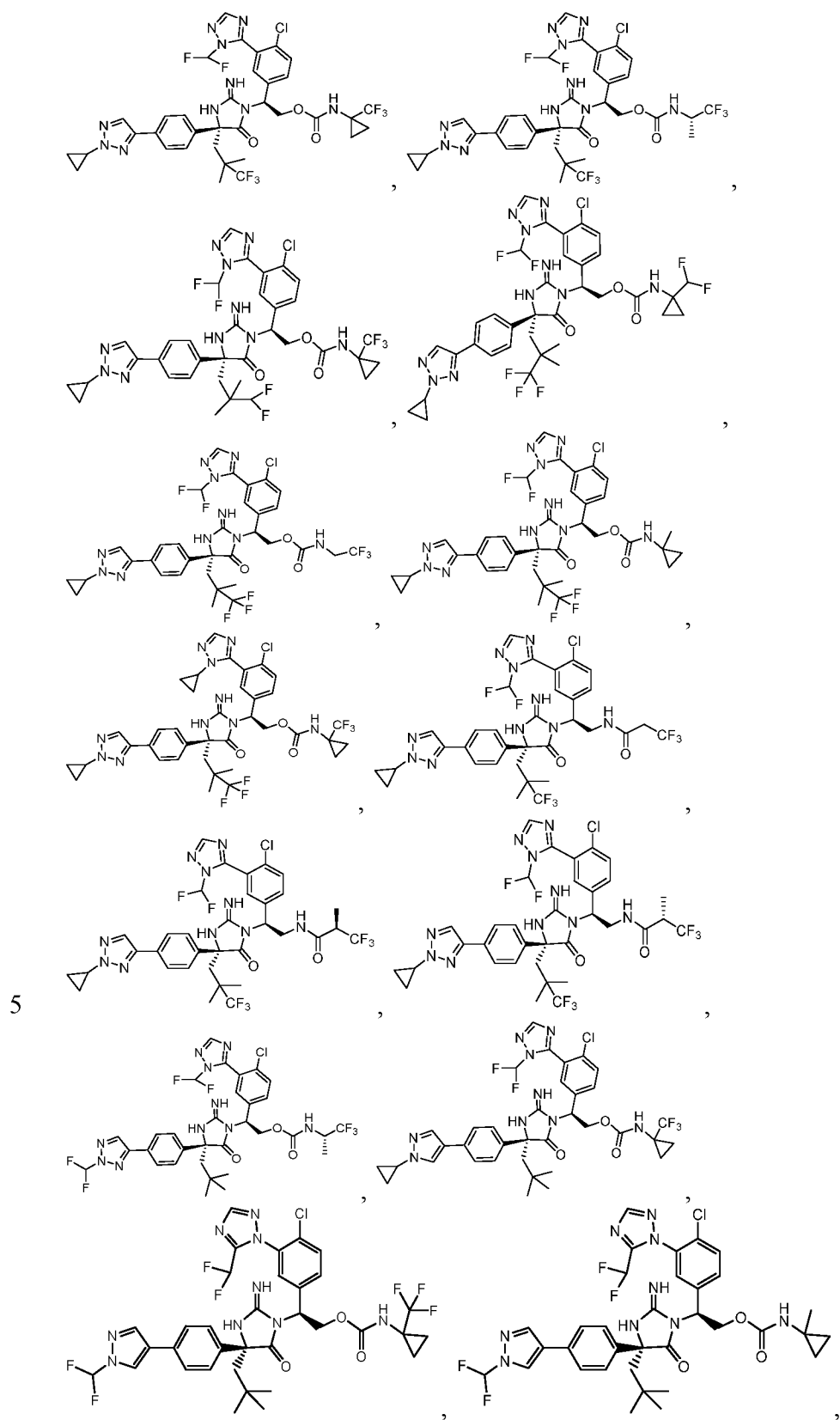


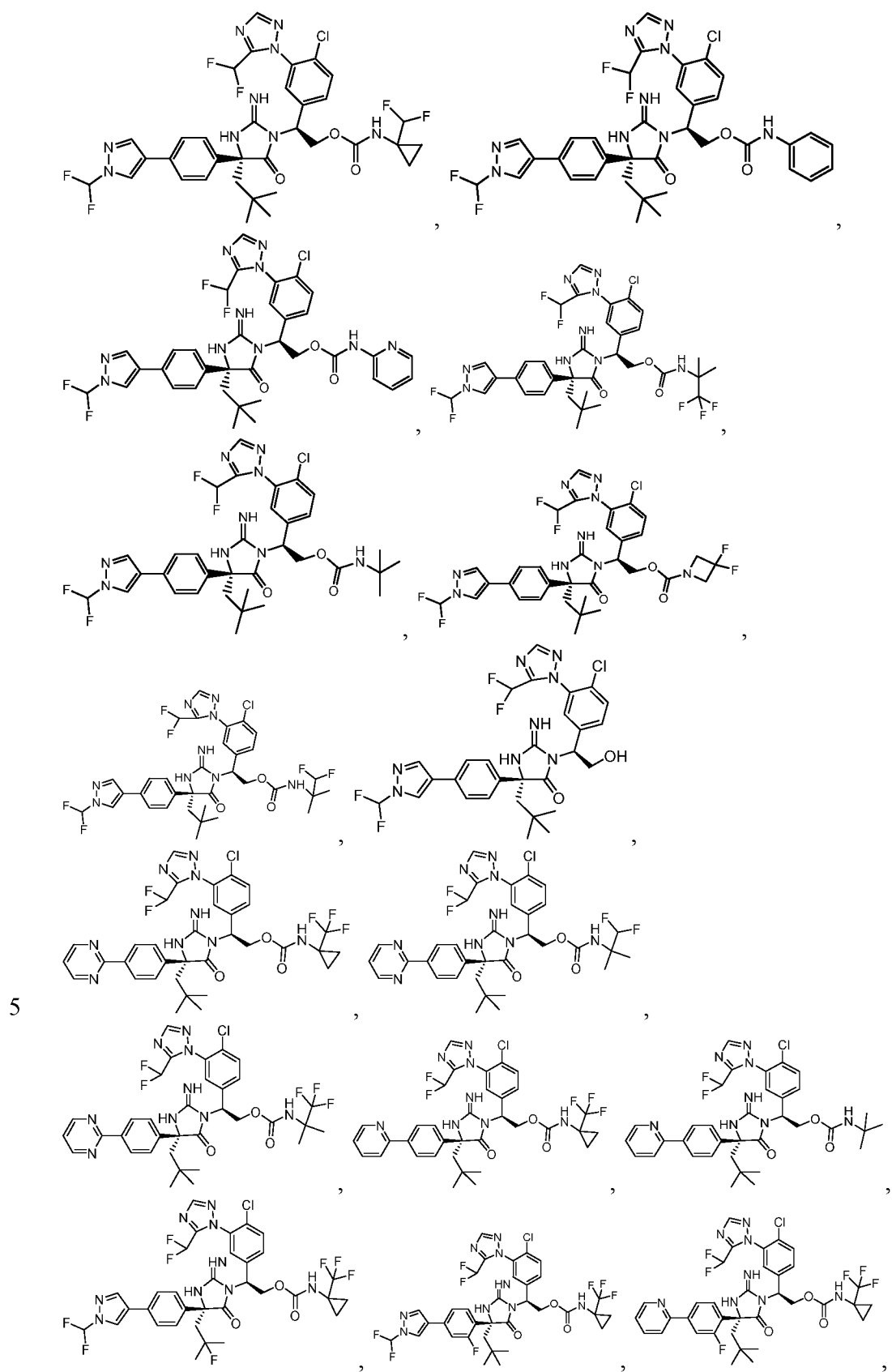


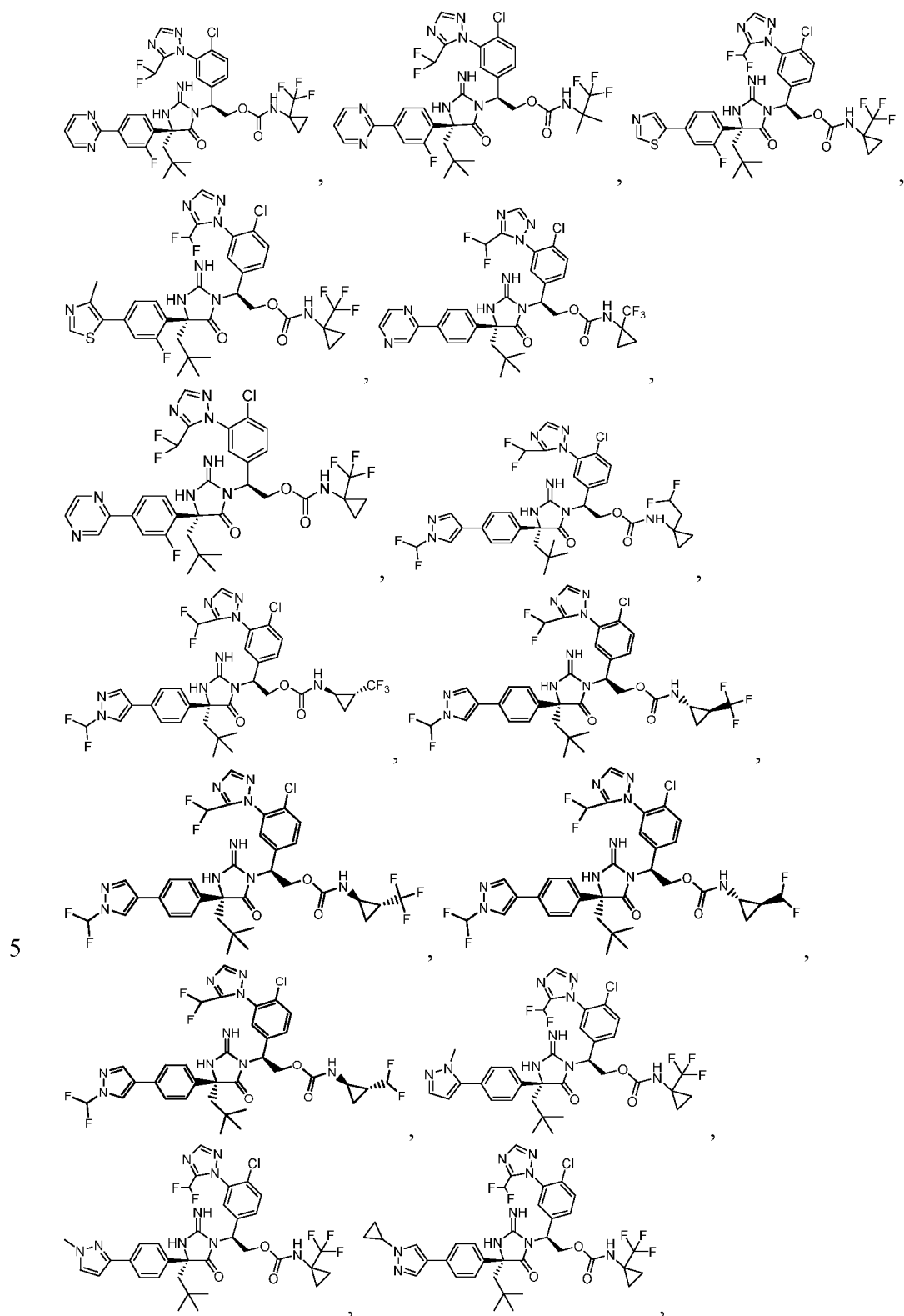
5

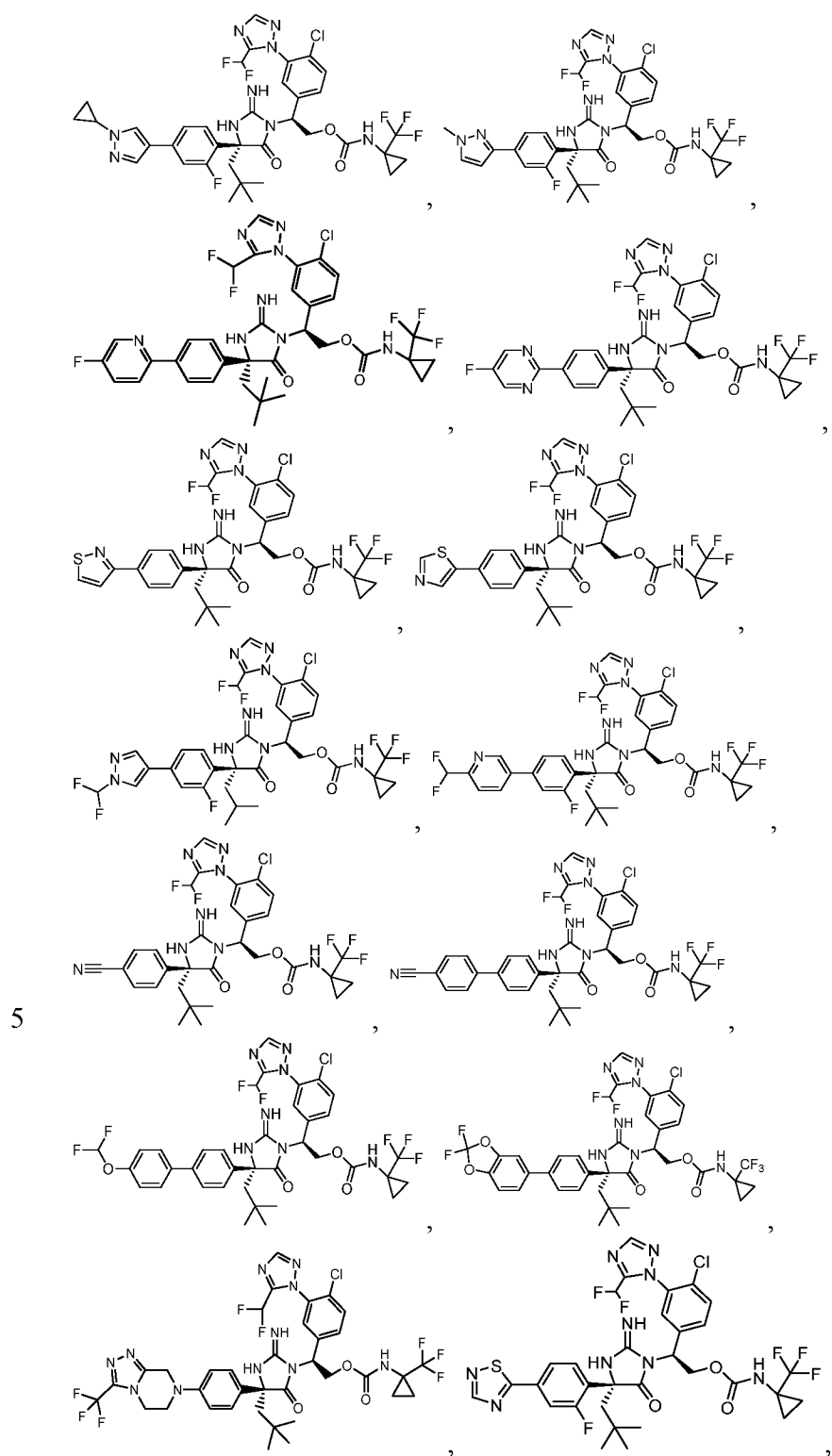
5



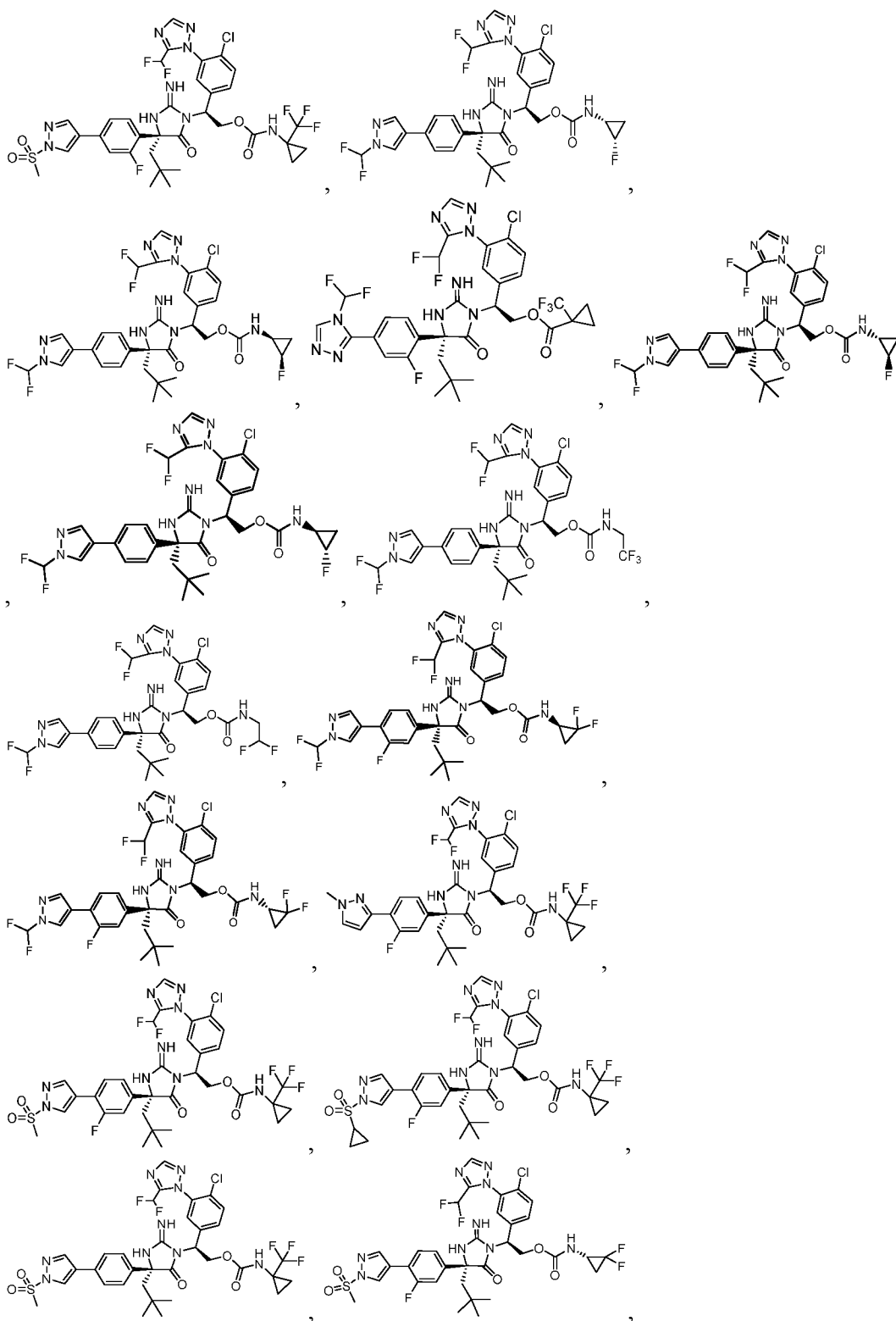




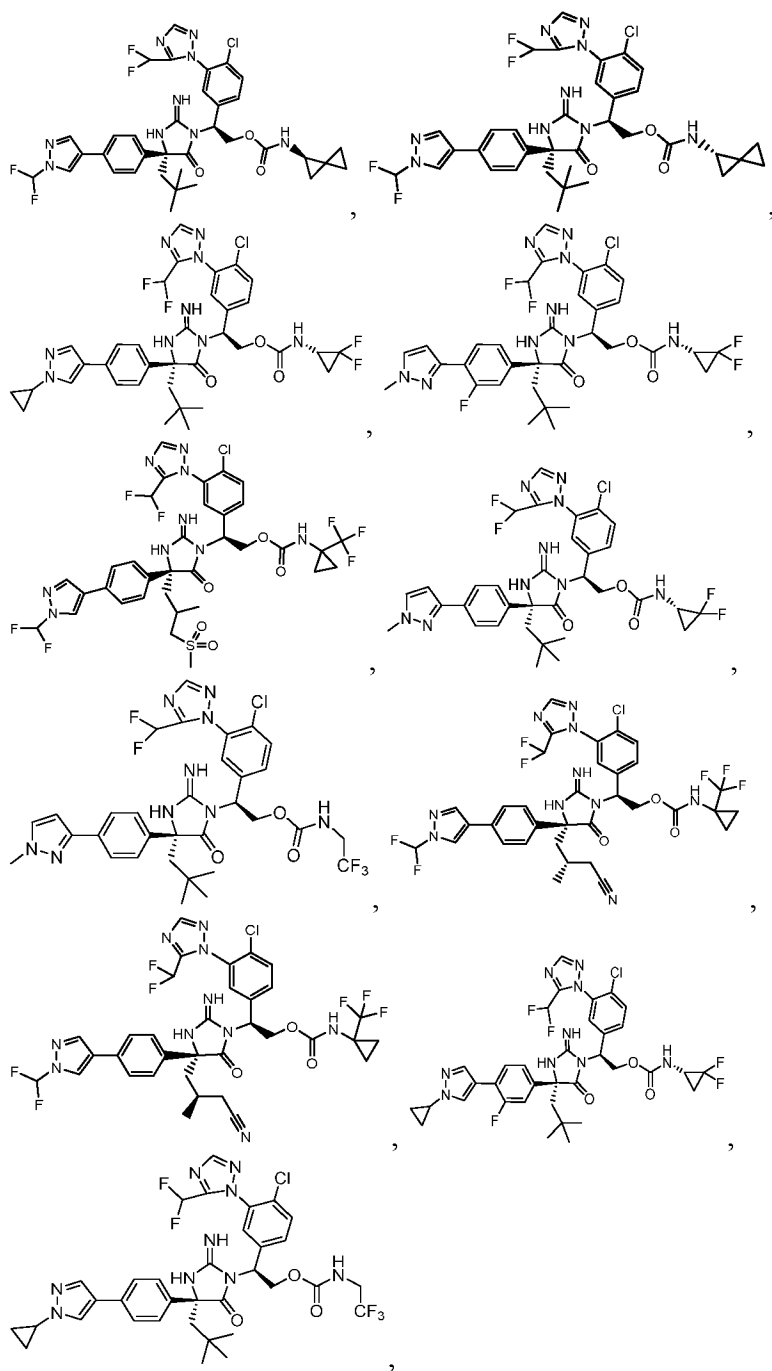




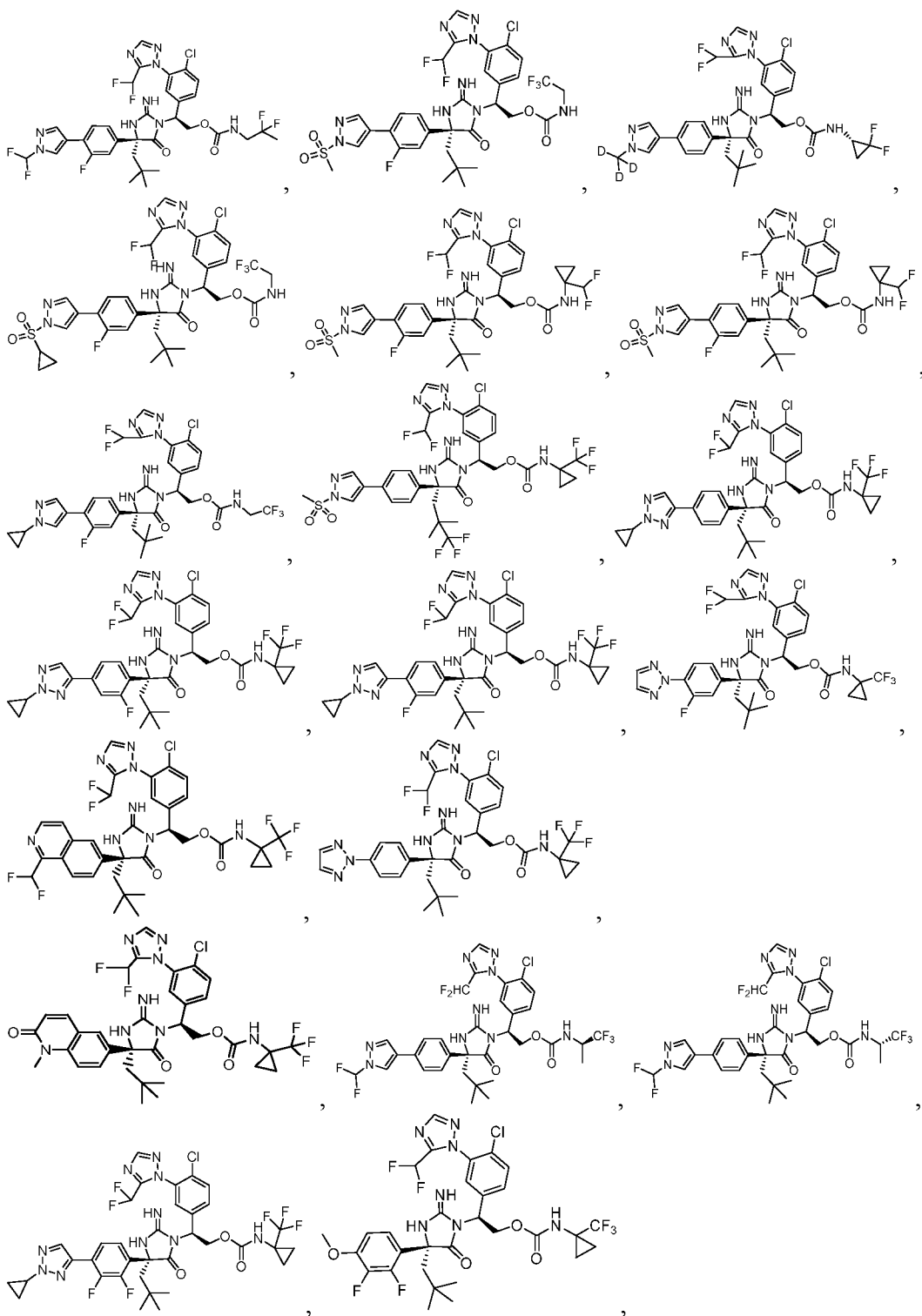
5



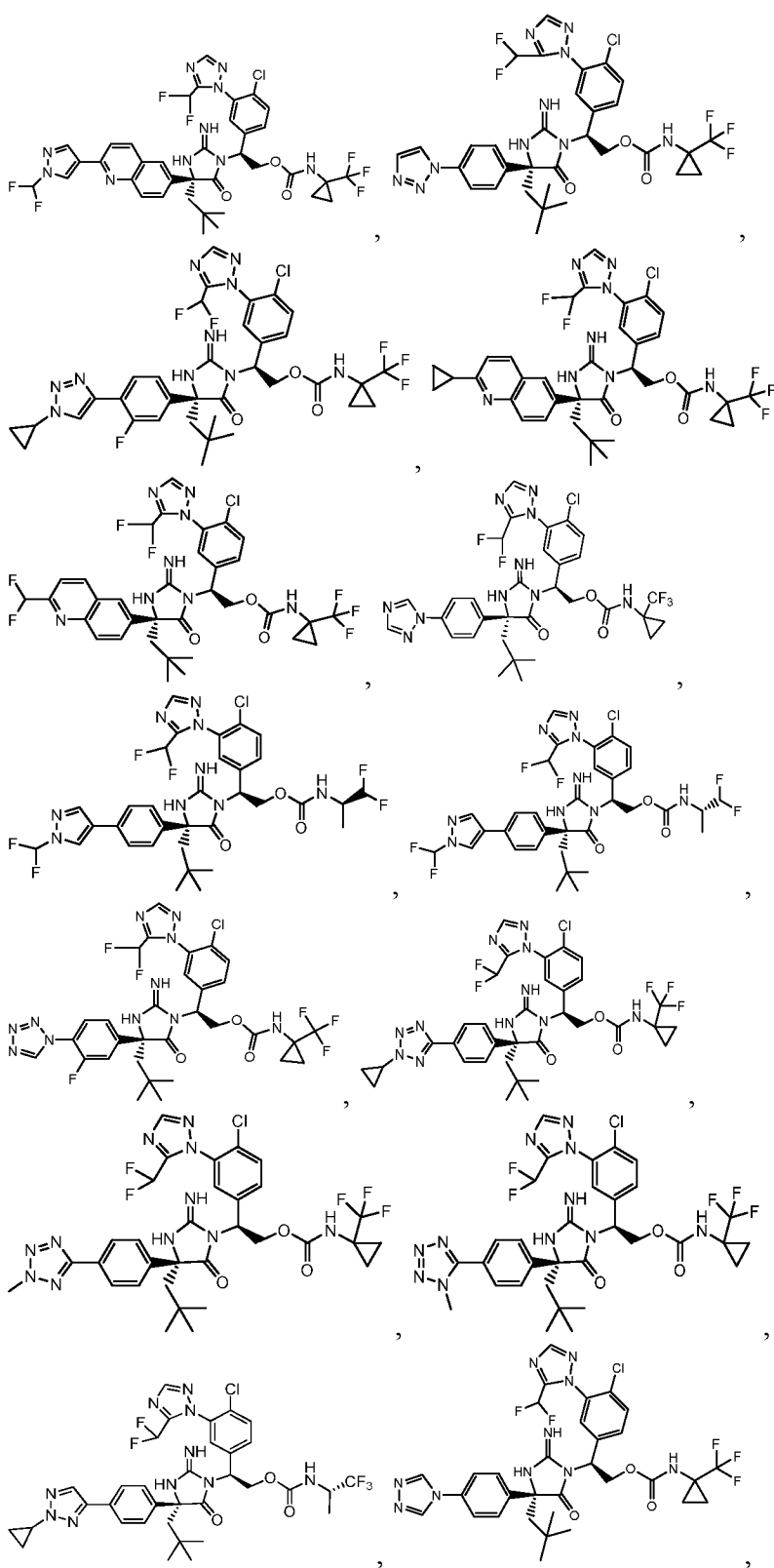
5

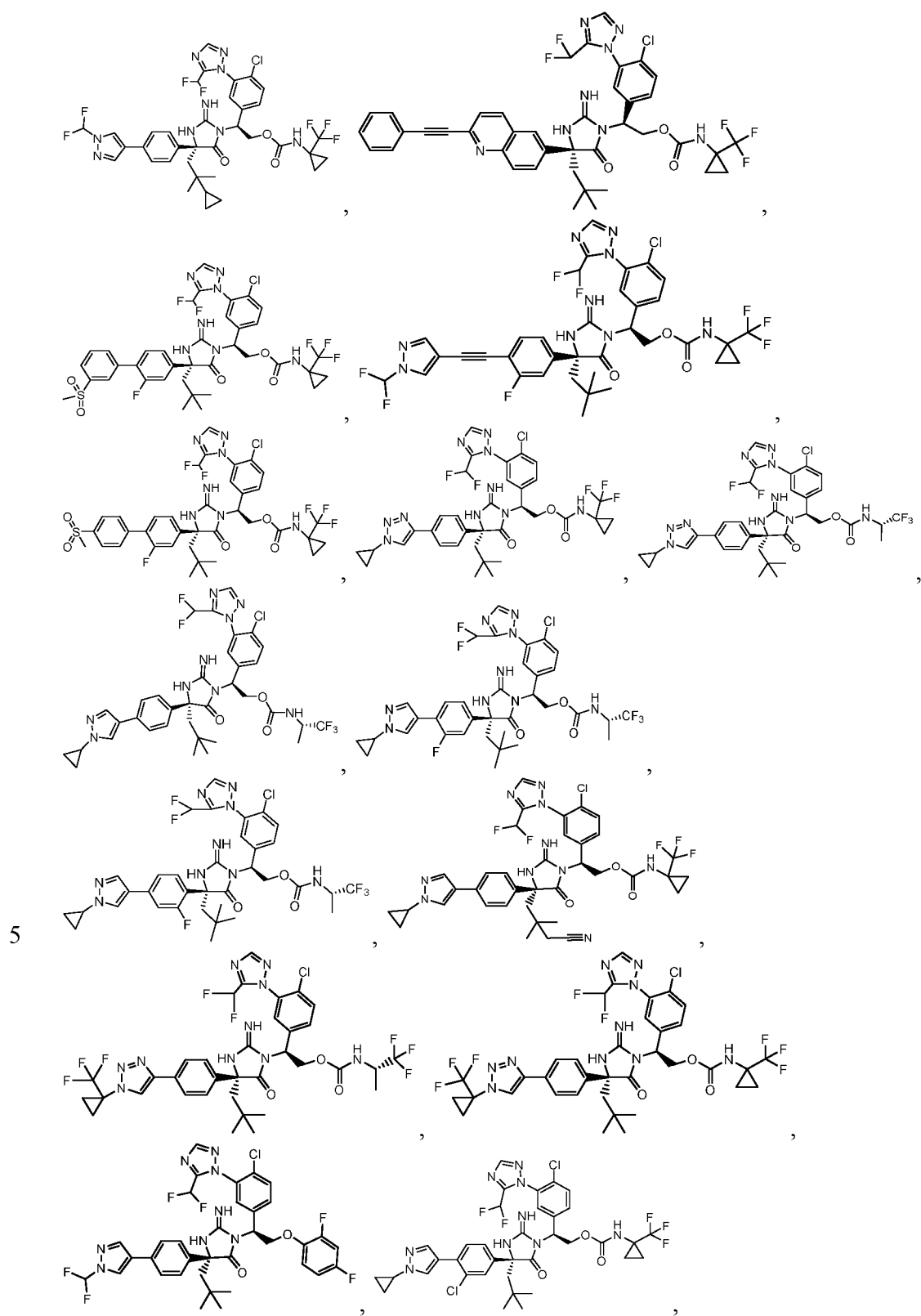


5

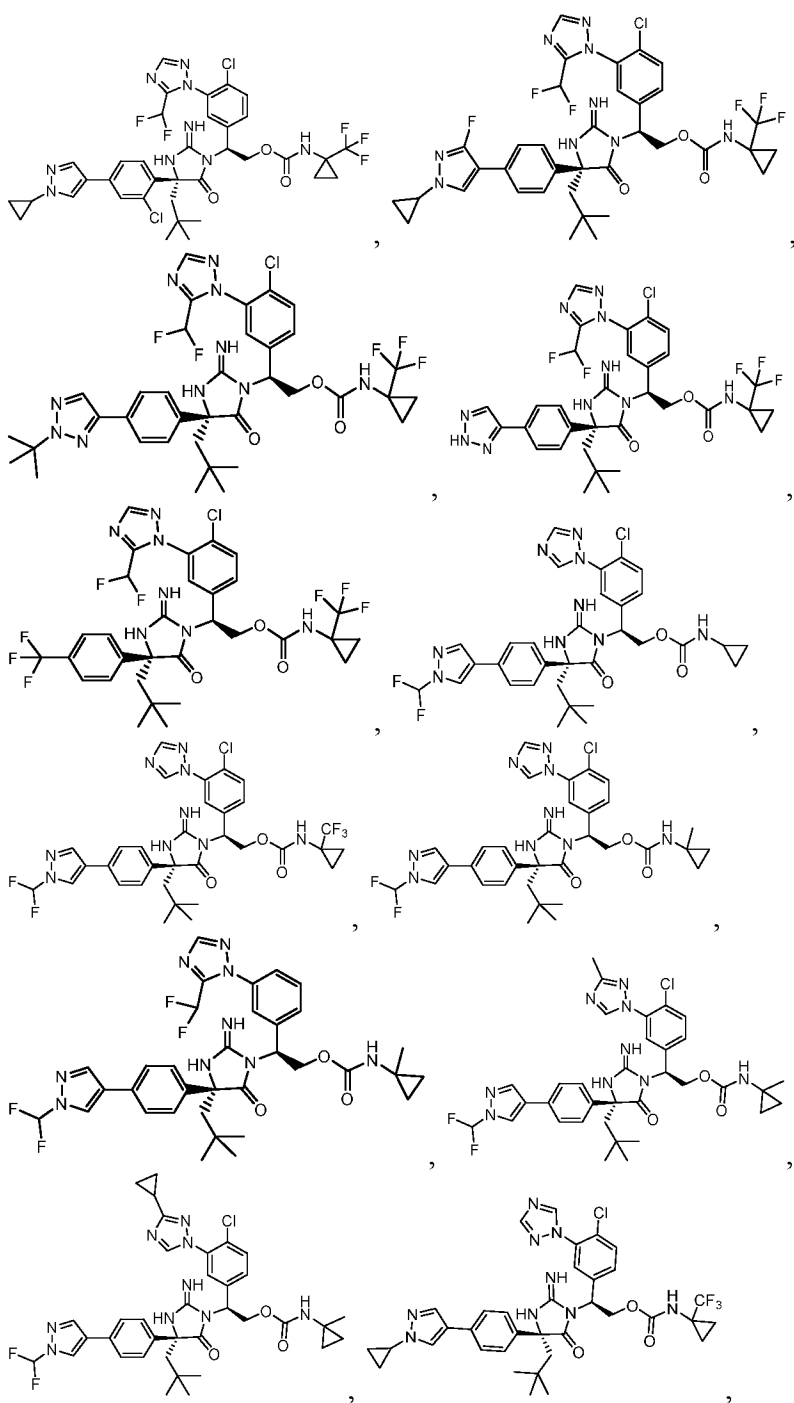


5

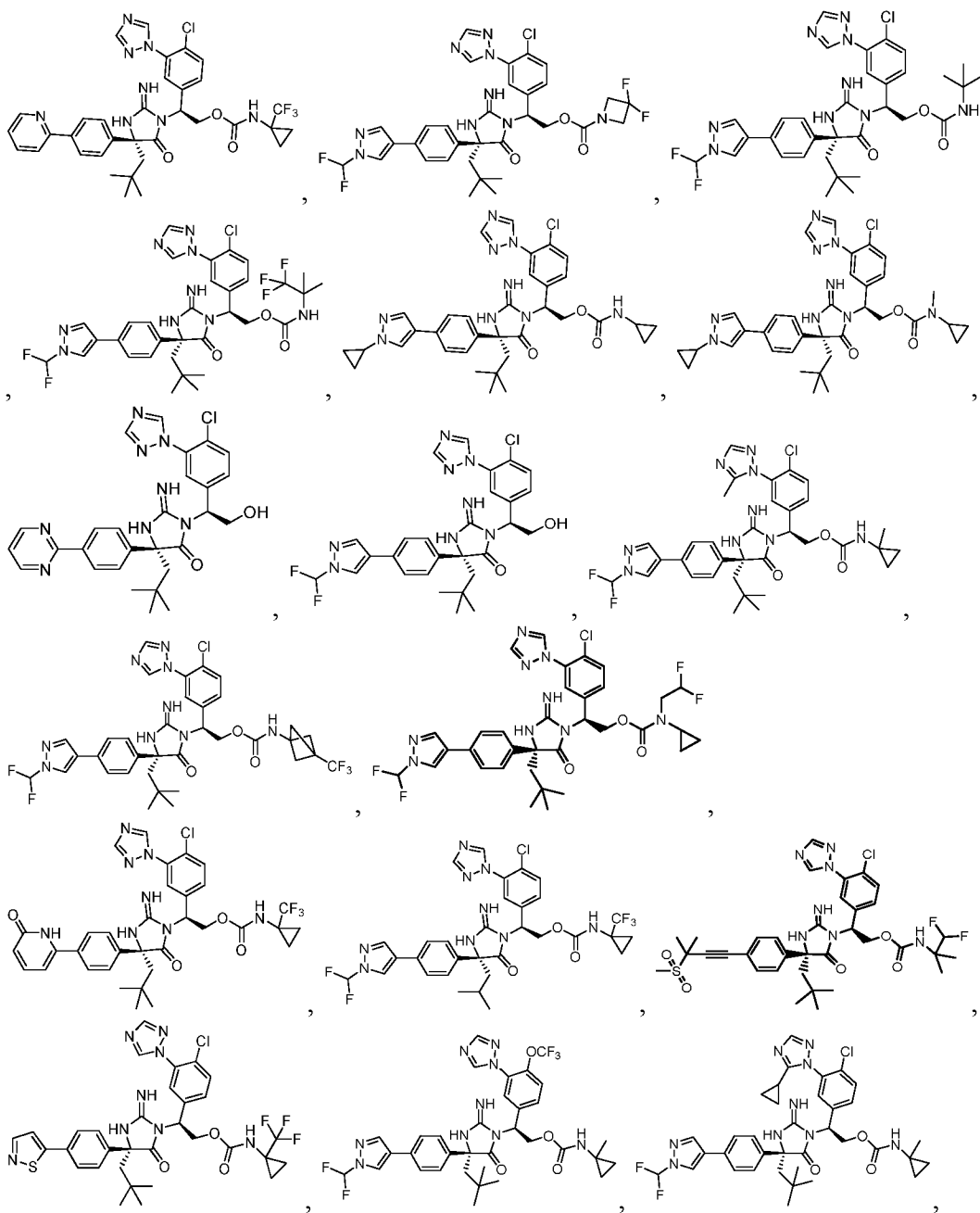


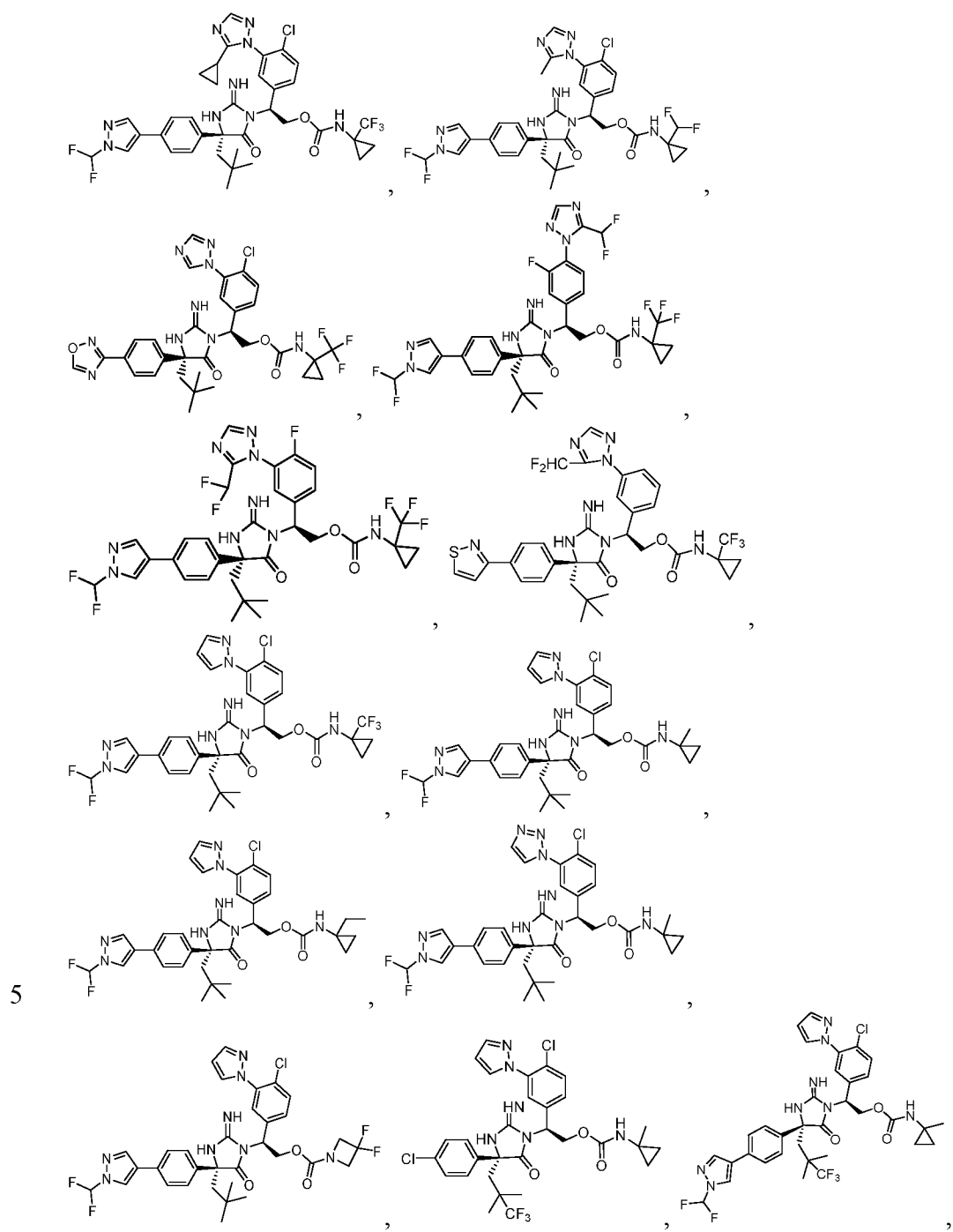


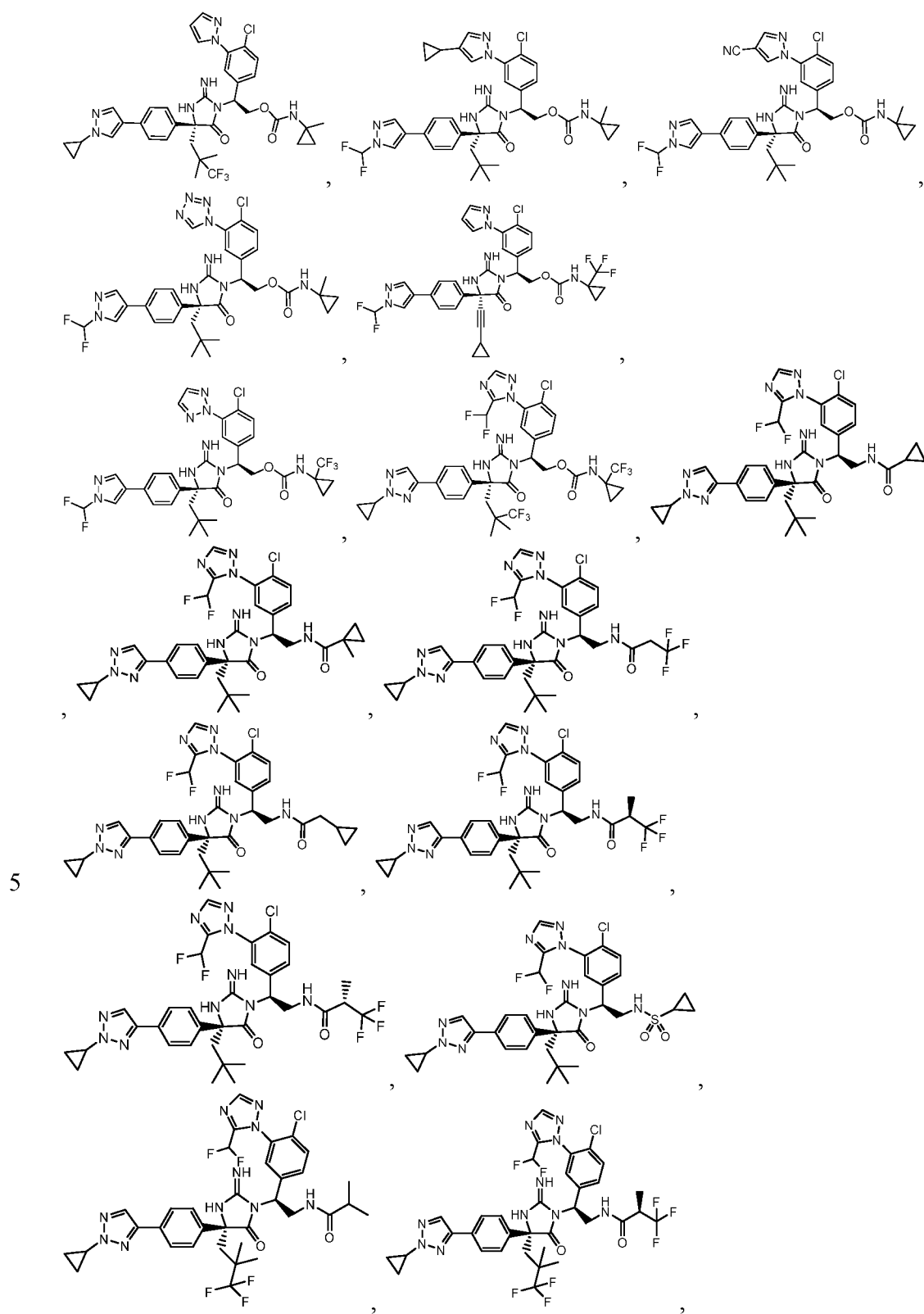
5

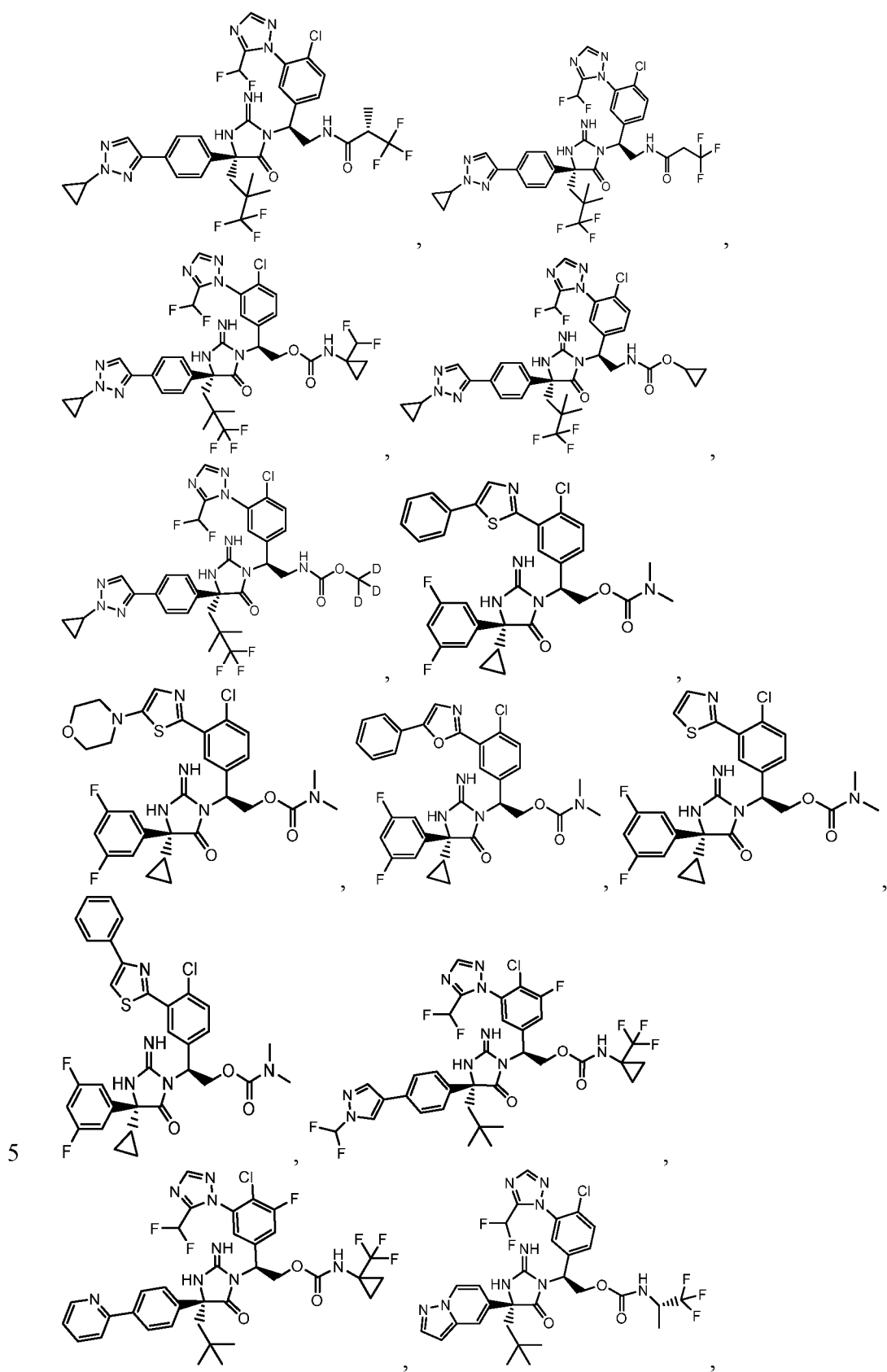


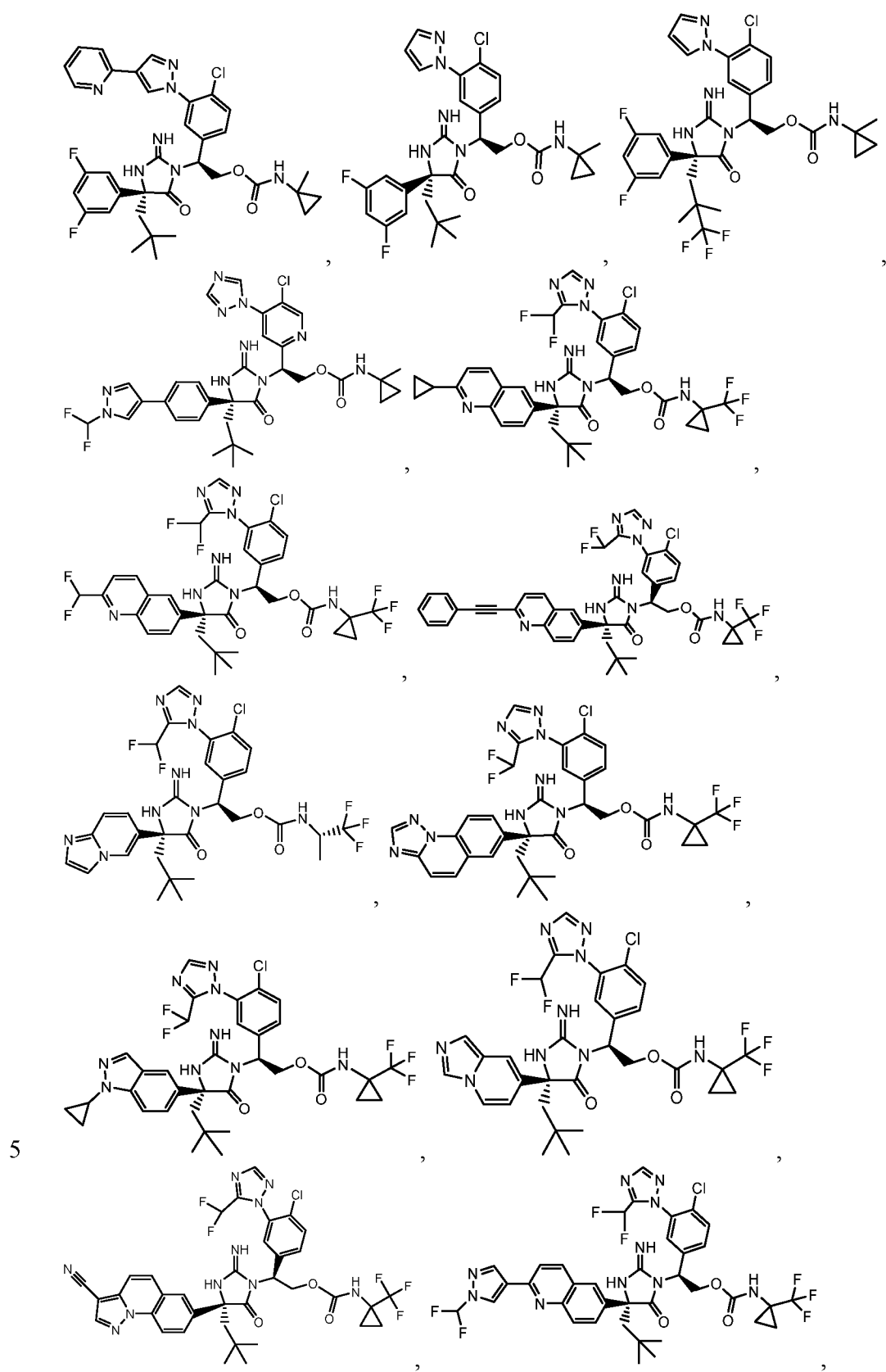
5

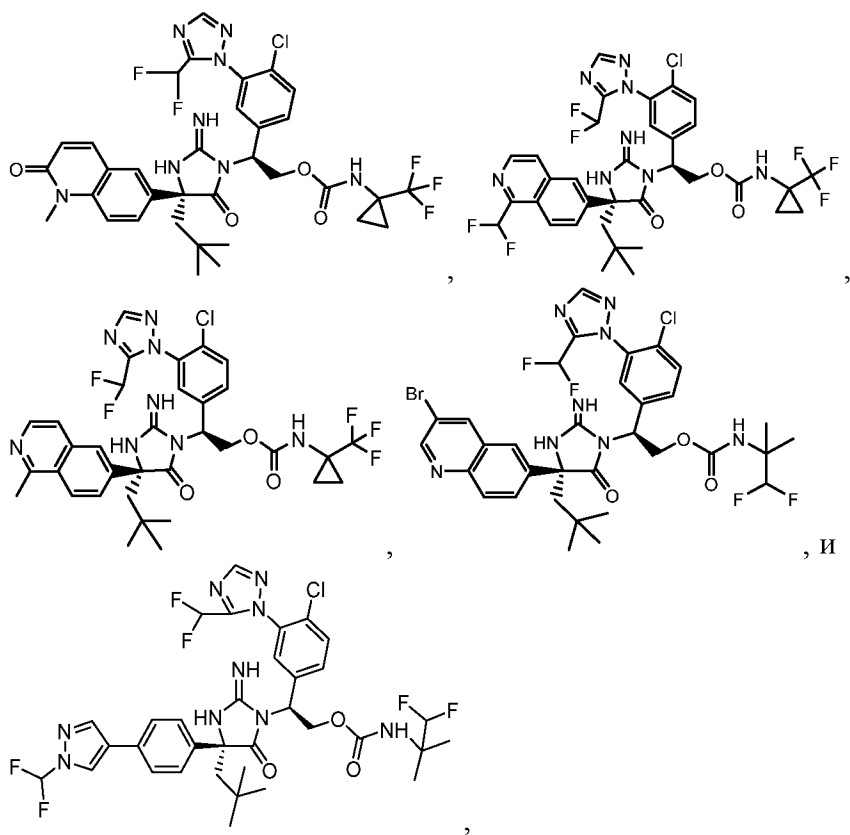






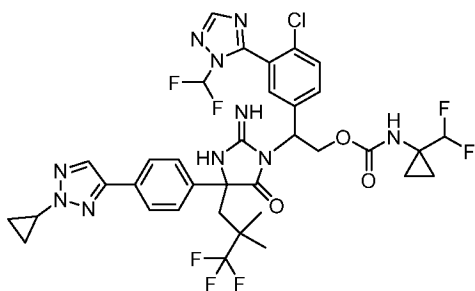






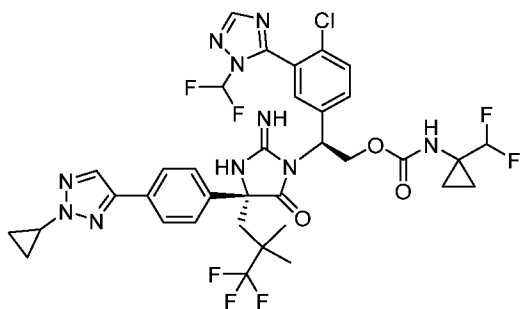
5 или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом варианте реализации предложенное соединение представляет собой:



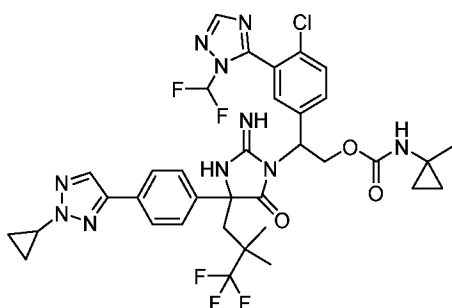
10 или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте реализации предложенное соединение представляет собой:



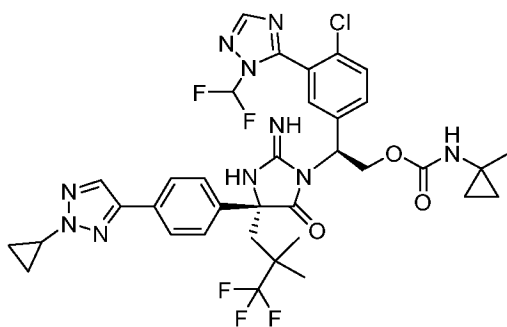
или его фармацевтически приемлемую соль.

- 5 В другом варианте реализации предложенное соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

- 10 В другом варианте реализации предложенное соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

15

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

- Фармацевтические композиции соединений Формулы (I) (включая соединения Формул (Ia) - (Ie)) можно вводить в виде однократной или нескольких доз любым приемлемым способом введения агентов, имеющий
- 20

подобное применение, например, как описано в патентах и патентных заявках, включенных посредством ссылки, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный способы, посредством внутриартериальной инъекции, внутривенно, интраперитонеально, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно, в виде средства для ингаляции или через пропитанное приспособление или устройство с покрытием, такое как, например, стент, или в виде цилиндрического полимерного изделия, вставляемого в артерию.

В одном аспекте соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить перорально. Пероральное введение можно осуществлять, например, с применением капсул или таблеток с энтеросолюбильным покрытием. При получении фармацевтических композиций, которые содержат по меньшей мере одно соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, его обычно разбавляют вспомогательным веществом и/или вводят в такой носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумажной или другой упаковки. Если вспомогательное вещество служит в качестве разбавителя, оно может быть в форме твердого, полутвердого или жидкого материала (как указано выше), который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции по данному изобретению могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций или стерильных фасованных порошков.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Лекарственные

формы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы.

- 5 Композиции, которые содержат по меньшей мере одно соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно составлять для обеспечения быстрого, устойчивого или замедленного высвобождения активного ингредиента после введения субъекту, используя способы, известные в данной области техники. Системы доставки лекарственных
- 10 соединений с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы с осмотической помпой и растворяющиеся системы, которые содержат покрытые полимером резервуары или препараты лекарственного соединения в полимерной матрице. Примеры систем с контролируемым высвобождением представлены в патентах США №
- 15 3845770; 4326525; 4902514; и 5616345. В другой лекарственной форме для применения в способах согласно настоящему изобретению используют устройства трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной или периодической инфузии соединений согласно настоящему изобретению в
- 20 контролируемых количествах. Конструкция 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 выполнены с возможностью непрерывной, импульсной доставки или доставки фармацевтических агентов
- 25 по мере необходимости.

- В некоторых вариантах реализации композиции могут быть составлены в единичную лекарственную форму. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически отдельным единицам, пригодным в качестве однократной дозы для людей и других
- 30 млекопитающих, и каждая единица содержит предварительно определенное

количество активного материала, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом (например, таблетка, капсула, ампула).

- Предложенные соединения обычно вводят в фармацевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации, для перорального введения, каждая единичная лекарственная форма содержит от примерно 10 мг до примерно 1000 мг соединения, описанного в настоящем документе, например, от примерно 50 мг до примерно 500 мг, например, примерно 50 мг, примерно 75 мг, примерно 100 мг, примерно 150 мг, примерно 200 мг, 5 примерно 225 мг, примерно 250 мг, примерно 275 мг, примерно 300 мг, 10 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 единичная лекарственная форма содержит от 0,1 до 700 мг соединения, 15 описанного в настоящем документе. Однако следует понимать, что фактически вводимое количество соединения обычно определяет врач с учетом релевантных обстоятельств, включая патологическое состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, фактически вводимое соединение и его относительную активность, возраст, массу и реакцию 20 конкретного субъекта, а также тяжесть симптомов субъекта.

- В некоторых вариантах реализации уровень дозы может составлять от 0,1 мг до 100 мг на килограмм массы тела в сутки, например, от примерно 1 мг до примерно 50 мг на килограмм, например, от примерно 5 мг до примерно 30 мг на килограмм. Такие уровни доз в некоторых случаях могут 25 быть пригодны для лечения вышеуказанных патологических состояний. В других вариантах реализации уровни доз могут составлять от примерно 10 мг до примерно 2000 мг на субъекта в сутки. Количество активного ингредиента, которое можно объединять с носителем с получением единичной лекарственной формы, варьируется в зависимости от пациента, 30 подлежащего лечению, и конкретного способа введения. Единичные лекарственные формы могут содержать от 1 мг до 1000 мг активного

ингредиента.

Соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить субъекту в соответствии с эффективной схемой введения доз в течение требуемого периода времени или продолжительности лечения, такой как по меньшей мере примерно один день, по меньшей мере примерно одна неделя, 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 более. В одном варианте реализации соединение вводят ежедневно или через день. В одном варианте реализации соединение вводят один раз в месяц. В одном варианте реализации соединение вводят один раз в два месяца. В одном варианте реализации соединение вводят один раз в три месяца. В одном варианте реализации соединение вводят один раз в четыре месяца. В одном варианте реализации соединение вводят один раз в пять месяцев. В одном варианте реализации соединение вводят один раз в 6 месяцев.

Доза или частота введения доз соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли может быть скорректирована в течение курса лечения, по решению лечащего врача. Соединение можно вводить субъекту (например, человеку) в эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации соединения вводят один раз в сутки.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент можно смешивать с фармацевтическим вспомогательным веществом с получением предварительно составленной твердой композиции, содержащей однородную смесь соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. При упоминании однородности таких предварительно составленных композиций, подразумевается, что активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что такую композицию можно легко

разделить на равноэффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли соединений, описанных в настоящем документе, могут иметь покрытие или могут быть компаундированы иным
5 образом для обеспечения лекарственной формы, имеющей преимущество пролонгированного действия, или для защиты от кислотной среды желудка. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний компонент лекарственной формы и внешний компонент лекарственной формы, причем последний в форме оболочки вокруг первого. Указанные два компонента
10 могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения распада в желудке и прохождения неповрежденного внутреннего компонента в двенадцатиперстную кишку или для замедления его высвобождения. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, включая ряд полимерных кислот
15 и смесей полимерных кислот с такими материалами как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

В некоторых вариантах реализации лекарственные формы, подходящие для парентерального введения (например, внутримышечного (IM) и подкожного (SC) введения), содержат одно или более
20 вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества должны быть совместимы с другими ингредиентами лекарственной формы и физиологически безвредными для реципиента. Примеры подходящих вспомогательных веществ хорошо известны специалистам в области составления парентеральных лекарственных форм и представлены,
25 например, в книге Handbook of Pharmaceutical Excipients (ред. Rowe, Sheskey & Quinn), 6е издание, 2009.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предупреждения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение терапевтически эффективного количества
30 соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически

приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его

5 фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним, двумя, тремя или четырьмя

10 дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации субъект имеет риск приобретения вируса ВИЧ, например, субъект, который имеет один или более факторов риска, которые, как известно, связаны с приобретением вируса ВИЧ. В некоторых вариантах реализации субъект мог ранее не принимать противовирусное лечение (не проходил лечение). В некоторых вариантах реализации субъект мог ранее

15 принимать противовирусное лечение (проходил лечение). В некоторых вариантах реализации субъект мог ранее принимать противовирусное лечение, и у него развилась резистентность к использованному ранее противовирусному лечению.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или

20 предупреждения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации с

25 терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех или четырех; или одного или двух; или одного-трех; или одного-четырёх) дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из комбинированных препаратов против ВИЧ, других препаратов против ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных

30 или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического сайта (или

- аллостерических ингибиторов) интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов для реверсирования латентности, соединений, направленно воздействующих на капсиду ВИЧ, иммунотерапии, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K),
- 5 антител ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов белка матрикса p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидилпролил-цис-транс-изомеразы A, ингибиторов протеиндисульфид-изомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов метилтрансферазы ДНК, модуляторов гена
- 10 Vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора вирусной инфективности ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы-3 смешанного происхождения (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина,
- 15 модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов белка 1, содержащего домен СОММ, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов дендритного ICAM-3-захватывающего неинтегрин, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента Н, ингибиторов убиквитинлигазы,
- 20 ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой геликазы DDX3X РНК, комплексных ингибиторов примирования обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДН-оксидазы, фармакокинетических энхансеров, генной терапии ВИЧ и вакцин против
- 25 ВИЧ, или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации один или более (например, один, два, три или четыре; или один или два; или один-три; или один-четыре) дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из соединений-ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ,
- 30 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 капсид, фармакокинетических энхансеров и других препаратов для лечения ВИЧ, или любые их комбинации. В
5 некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов не включают фармакокинетический энхансер.

В некоторых вариантах реализации описан способ ингибирования репликации вируса ВИЧ, лечения СПИДа или отсрочки возникновения СПИДа у субъекта (например, человека), включающий введение субъекту
10 соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах реализации описано соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медицинской терапии инфекции ВИЧ (например, ВИЧ-1 или
15 репликации вируса ВИЧ (например, ВИЧ-1) или СПИДа, или отсрочки возникновения СПИДа у субъекта (например, человека)).

В некоторых вариантах реализации описано соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в производстве лекарственного средства для лечения инфекции
20 ВИЧ или репликации вируса ВИЧ или СПИДа, или отсрочки возникновения СПИДа у субъекта (например, человека). Один вариант реализации относится к соединению, описанному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для профилактического или терапевтического лечения инфекции ВИЧ или СПИДа, или для
25 применения для терапевтического лечения или отсрочки возникновения СПИДа.

В некоторых вариантах реализации описано применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства против инфекции ВИЧ у
30 субъекта (например, человека). В некоторых вариантах реализации описано

соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения для профилактического или терапевтического лечения инфекции ВИЧ.

- В некоторых вариантах реализации способов применения
- 5 введение осуществляют субъекту (например, человеку), нуждающемуся в лечении. В некоторых вариантах реализации способов применения введение осуществляют субъекту (например, человеку), имеющему риск развития СПИДа.

- Предложены соединения, описанные в настоящем документе, или
- 10 их фармацевтически приемлемые соли для применения в терапии. В одном варианте реализации описано соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения инфекции ВИЧ или репликации вируса ВИЧ или СПИДа, или отсрочки возникновения СПИДа у субъекта (например, человека).

- 15 Предложены соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли для применения в способе лечения или предупреждения инфекции ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль для
- 20 применения в способе лечения инфекции ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации нуждающимся субъектом является человек, инфицированный ВИЧ. В некоторых вариантах реализации нуждающимся субъектом является человек, инфицированный ВИЧ, но не обнаруживающий СПИДа. В некоторых вариантах реализации
- 25 нуждающимся субъектом является субъект, имеющий риск развития СПИДа. В некоторых вариантах реализации нуждающимся субъектом является человек, инфицированный ВИЧ и обнаруживающий СПИД.

- В одном варианте реализации предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль в
- 30 комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя или

четырьмя; или одним или двумя; или одним-тремя; или одним-четырьмя) дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, для применения в способе лечения или предупреждения инфекции ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом. В одном варианте

5 реализации указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных препаратов против ВИЧ, других препаратов против ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов

10 интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического сайта (или аллостерических ингибиторов) интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов для реверсирования латентности, соединений, направленно воздействующих на капсиду ВИЧ, иммунотерапии, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K),

15 антител ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов белка матрикса p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидилпролил-цис-транс-изомеразы A, ингибиторов протеиндисульфид-изомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов метилтрансферазы ДНК, модуляторов гена

20 Vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора вирусной инфективности ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы-3 смешанного происхождения (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина,

25 модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов белка 1, содержащего домен СОММ, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов дендритного ICAM-3-захватывающего неинтегрин, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента Н, ингибиторов убиквитинлигазы,

30 ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-

зависимой геликазы DDX3X РНК, комплексных ингибиторов примирования обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДН-оксидазы, фармакокинетических энхансеров, генной терапии ВИЧ и вакцин против ВИЧ, или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации

5 указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из соединений-ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ,

10 ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации капсид, фармакокинетических энхансеров и других препаратов для лечения ВИЧ, или любые их комбинации.

В одном варианте реализации предложено соединение, описанное

15 в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовир алафенамид фумарата, тенофовир алафенамида и тенофовир алафенамид гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем второй дополнительный

20 терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин, для применения в способе лечения или предупреждения инфекции ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом. В конкретном варианте реализации предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с первым дополнительным терапевтическим

25 агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовир дизопроксил фумарата, тенофовир дизопроксила и тенофовир дизопроксил гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин, для применения в способе лечения или предупреждения

30 инфекции ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом.

В конкретном варианте реализации предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для предупреждения приобретения инфекции ВИЧ, если индивидум подвержен воздействию вируса, и/или для предотвращения

5 перманентного инфицирования вирусом, и/или для предупреждения возникновения симптомов заболевания, и/или для предотвращения появления обнаруживаемых концентраций вируса в крови, например, для прединфекционной профилактики (PrEP) или постинфекционной профилактики (PEP). Соответственно, в некоторых вариантах реализации

10 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, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации способы снижения риска

15 приобретения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения, описанного в настоящем документе, 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)

20 включают введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах реализации способы снижения риска

25 приобретения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с мерами безопасного секса. В некоторых вариантах реализации способы снижения риска приобретения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение индивидуму,

30 имеющему риск приобретения ВИЧ. Примеры индивидуумов, имеющих высокий риск приобретения ВИЧ, включают, без ограничения,

индивидуумов, имеющих 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
- 5 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 описано применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой
- 10 соли для производства лекарственного средства для лечения инфекции ВИЧ у человека, страдающего или имеющего риск приобретения инфекции.

- В настоящем документе также описано соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения для терапевтического лечения или отсрочки возникновения
- 15 СПИДа.

В настоящем документе также описано соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения для профилактического или терапевтического лечения инфекции ВИЧ.

- 20 В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль можно использовать в качестве исследовательского инструмента (например, для изучения ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ у субъекта или *in vitro*).

- 25 Предложены наборы, которые содержат соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и подходящую упаковку. В одном варианте реализации набор дополнительно содержит инструкции по применению. В одном аспекте набор содержит соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению

соединений для лечения заболеваний или патологических состояний, описанных в настоящем документе.

Предложены изделия промышленного производства, которые содержат соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в подходящем контейнере. Контейнер может представлять собой флакон, банку, ампулу, наполненный шприц и пакет для внутривенного вливания.

Введение комбинированной терапии ВИЧ

В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, вводят с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Совместное введение соединения, описанного в настоящем документе, с одним или более дополнительными терапевтическими агентами обычно относится к одновременному или последовательному введению соединения, описанного в настоящем документе, и одного или более дополнительных терапевтических агентов, так что терапевтически эффективные количества соединения, описанного в настоящем документе, и одного или более дополнительных терапевтических агентов одновременно присутствуют в организме пациента. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений.

Совместное введение включает введение единичных лекарственных форм соединений, описанных в настоящем документе, до или после введения единичных лекарственных форм одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить в пределах нескольких секунд, минут или часов от введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации сначала вводят разовую дозу соединения, описанного в настоящем документе, затем в пределах нескольких секунд или минут вводят разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. Альтернативно, сначала

вводят разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, затем в пределах нескольких секунд или минут вводят разовую дозу соединения, описанного в настоящем документе. В других вариантах реализации сначала вводят разовую дозу соединения, описанного в
5 настоящем документе, затем, по истечении нескольких часов (например, 1-12 часов) вводят разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах реализации сначала вводят разовую дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, затем, по истечении нескольких часов (например, 1-12 часов) вводят
10 разовую дозу соединения, описанного в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в единой лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой
15 лекарственной формы для перорального введения.

В некоторых вариантах реализации соединение Формулы (I) составляют в форму таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, подходящих для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать другой активный
20 ингредиент для лечения ВИЧ, такой как ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы некаталитического сайта (или аллостерические ингибиторы) интегразы ВИЧ, фармакокинетические
25 энхансеры и их комбинации.

В некоторых вариантах реализации такие таблетки подходят для введения один раз в сутки.

Комбинированная терапия ВИЧ

В описанных выше вариантах реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой анти-ВИЧ агент, ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные

5 ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы некаталитического сайта (или аллостерические ингибиторы) интегразы ВИЧ, ингибиторы проникновения ВИЧ, ингибиторы созревания ВИЧ, агенты для реверсирования латентности, соединения, направленно воздействующие на капсиду ВИЧ, иммунотерапию, ингибиторы

10 фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антитела ВИЧ, биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки, ингибиторы белка матрикса р17 ВИЧ, антагонисты IL-13, модуляторы пептидилпролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторы протеиндисульфид-изомеразы, антагонисты рецептора комплемента C5a, ингибиторы метилтрансферазы ДНК,

15 модуляторы гена Vif ВИЧ, антагонисты димеризации Vif, ингибиторы фактора вирусной инфективности ВИЧ-1, ингибиторы белка ТАТ, модуляторы Nef ВИЧ-1, модуляторы тирозинкиназы Hck, ингибиторы киназы-3 смешанного происхождения (MLK-3), ингибиторы сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторы белка Rev, антагонисты интегрин, ингибиторы

20 нуклеопротеина, модуляторы фактора сплайсинга, модуляторы белка 1, содержащего домен COMM, ингибиторы рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторы ретроциклина, ингибиторы CDK-9, ингибиторы дендритного ICAM-3-захватывающего неинтегрин, ингибиторы белка GAG ВИЧ, ингибиторы белка POL ВИЧ, модуляторы фактора комплемента H, ингибиторы

25 убиквитинлигазы, ингибиторы дезоксицитидинкиназы, ингибиторы циклинзависимой киназы, стимуляторы пропротеинконвертазы PC9, ингибиторы АТФ-зависимой геликазы DDX3X РНК, комплексные ингибиторы примирования обратной транскриптазы, ингибиторы G6PD и НАДН-оксидазы, фармакокинетические энхансеры, генную терапию ВИЧ и

30 вакцины против ВИЧ, и их комбинации.

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарств против ВИЧ, других лекарств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического сайта (или аллостерических ингибиторов) интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов для реверсирования латентности, ингибиторов капсиды, иммунной терапии, ингибиторов РНКЗ, антител ВИЧ и биспецифических антител, а также «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

Комбинированные препараты против ВИЧ

Примеры комбинированных препаратов включают ATRIPLA® (эфавиренц, тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин; TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовир алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовир алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовир алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); дарунавир, тенофовир алафенамид гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат; эфавиренц, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат; ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат; тенофовир и ламивудин; тенофовир алафенамид и эмтрицитабин; тенофовир алафенамид гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовир алафенамид гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин; тенофовир алафенамид гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавир сульфат и ламивудин; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); TRIZIVIR® (абакавир сульфат, зидовудин и ламивудин;

- ABC+AZT+3TC); атазанавир и кобицистат; атазанавир сульфат и кобицистат; атазанавир сульфат и ритонавир; дарунавир и кобицистат; долутегравир и рилпивири́н; долутегравир и рилпивири́н гидрохлорид; долутегравир, абакавир сульфат и ламивудин; ламивудин, невирапин и зидовудин; ралтегравир и ламивудин; доравирин, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат; доравирин, ламивудин и тенофовир дизопроксил; долутегравир + ламивудин, ламивудин + абакавир + зидовудин, ламивудин + абакавир, ламивудин + тенофовир дизопроксил фумарат, ламивудин + зидовудин + невирапин, лопинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин + рилпивири́н гидрохлорид, лопинавир , ритонавир, зидовудин и ламивудин; Vacc-4x и ромидепсин; и APH-0812.

Другие лекарства против ВИЧ

- Примеры других лекарств для лечения ВИЧ включают ацеманнан, алиспоривир, BanLec, деферипрон, Gamimune, метенкефалин, налтрексон, проластин, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, 1,5-дикофеилхинную 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, брекенавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир кальция, индинавир, индинавир сульфат, лопинавир, нелфинавир, нелфинавир мезилат, ритонавир, саквинавир, саквинавир мезилат, типранавир, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 и TMC-310911.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

Примеры ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают дапивирин, делавирдин, делавирдин мезилат, доравирин, эфавиренц, этравирин, лентинан, 5 невирапин, рилпивирин, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005 и VM-1500.

Примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают адефовир, адефовир дипивоксил, азвудин, эмтрицитабин, тенофовир, тенофовир алафенамид, тенофовир алафенамид 10 фумарат, тенофовир алафенамид гемифумарат, тенофовир дизопроксил, тенофовир дизопроксил фумарат, тенофовир дизопроксил гемифумарат, VIDEX[®] и VIDEX EC[®] (диданозин, ddl), абакавир, абакавир сульфат, аловудин, априцитабин, цензавудин, диданозин, элвудитабин, фестинавир, фосалвудин тидоксил, CMX-157, дапивирин, доравирин, этравирин, OCR- 5753, тенофовир дизопроксил оротат, фозивудин тидоксил, ламивудин, 15 фосфазид, ставудин, залцитабин, зидовудин, GS-9131, GS-9148, MK-8504 и KP-1461.

Ингибиторы интегразы ВИЧ

Примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают элвитегравир, куркумин, производные куркумина, цикориевую кислоту, производные 20 цикориевой кислоты, 3,5-дикофеилхинную кислоту, производные 3,5-дикофеилхинной кислоты, ауринтрикарбоновую кислоту, производные ауринтрикарбоновой кислоты, фенетиловый эфир кофеиновой кислоты, производные фенетилового эфира кофеиновой кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, 25 долутегравир, JTK-351, биктегравир, AVX-15567, каботегравир (долгодействующий препарат для инъекций), дикетохинолин-4-1- производные, ингибитор интегразы-LEDGF, ледгины, M-522, M-532, NSC- 310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, сильбендисульфоновую кислоту, T-169 и 30 каботегравир.

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

Ингибиторы проникновения ВИЧ

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

- Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, маравирок, ценикривирок, PRO-140, адаптавир (RAP-101), нифевирок (TD-10 0232), биспецифические антитела анти-GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680 и vMIP (Haimipu).

- Примеры ингибиторов gp41 включают албувиртид, энфувиртид, BMS-986197, энфувиртид биобеттер, энфувиртид биосимилар, ингибиторы слияния ВИЧ-1 (P26-Варс), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, пример PIE-12 и 15 сифувиртид.

Примеры ингибиторов присоединения CD4 включают ибализумаб и аналоги CADA.

- Примеры ингибиторов gp120 включают Radha-108 (рецептол) 3B3-PE38, VanLec, нанопрепараты на основе бентонита, фостемсавир 20 трометамин, IQP-0831 и BMS-663068.

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

Ингибиторы созревания ВИЧ

- Примеры ингибиторов созревания ВИЧ включают BMS-955176 и 25 GSK-2838232.

Агенты для реверсирования латентности

Примеры для реверсирования латентности включают ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы протеасом, такие как велкад,

активаторы протеинкиназы C (PKC), ингибиторы Smyd2, ингибиторы BET-
бромдомена 4 (BRD4), иономицин, PMA, SAHA (суберанилогидроксамовая
кислота, или субероил, аниlid и гидроксамовая кислота), AM-0015, ALT-
803, NIZ-985, NKTR-255, IL-15-модулирующие антитела, JQ1, дисульфiram,
5 амфотерицин В и ингибиторы убиквитина, такие как аналоги ларгазола, и
GSK-343.

Примеры ингибиторов HDAC включают ромидепсин, вориносат и
панобиносат.

Примеры активаторов PKC включают индолактамы, простатин,
10 ингенол В и DAG-лактоны.

Ингибиторы капсид

Примеры ингибиторов капсид включают ингибиторы полимеризации
капсид или соединения, разрушающие капсиды, ингибиторы нуклеокапсиды
p7 (NCp7) ВИЧ, такие как азодикарбонамид, ингибиторы белка капсиды p24
15 ВИЧ, серии AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 и AVI-CAN1-15.

Иммуноотерапия

Примеры иммуноотерапии включают модуляторы toll-подобных
рецепторов, такие как tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11,
tlr12 и tlr13; модуляторы белка 1 запрограммированной гибели клеток (Pd-1);
20 модуляторы лиганда 1 запрограммированной гибели (Pd-L1); агонисты IL-
15; DermaVir; интерлейкин-7; плаквенил (гидроксихлорохин); пролейкин
(альдеслейкин, IL-2); интерферон альфа; интерферон альфа-2b; интерферон
альфа-n3; пэгилированный интерферон альфа; интерферон гамма;
гидроксимочевину; микофенолят мофетил (MPA) и его сложное
25 производное микофенолят мофетил (MMF); рибавирин; ринтатолимод,
полимер полиэтиленimina (PEI); гепон; ринтатолимод; IL-12; WF-10; VGV-
1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, белок слияния интерлейкин-15/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, ипларалисиб, пуквитиниб мезилат, ригосертиб, ригосертиб натрия, сонолисиб, таселисиб, AMG-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, MLN-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.

- ВИЧ-антитела, биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки

- Примеры ВИЧ-антител, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков включают DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], производные Fab, bnAB (нейтрализующие антитела ВИЧ-1 широкого спектра действия), BMS-936559, TMB-360 и антитела направленного действия на gp120 или gp41 ВИЧ, молекулы, захватывающие антитела, направленно воздействующие на ВИЧ, моноклональные антитела анти-CD63, антитела анти-GB вируса С, анти-GP120/CD4, биспецифические антитела CCR5, однодоменные антитела анти-nef, антитело анти-Rev, антитела анти-CD18, полученные от верблюдовых, антитела анти-ICAM-1, полученные от верблюдовых, DCVax-001, антитела направленного действия на gp140, терапевтические ВИЧ-антитела на основе gp41, человеческие рекомбинантные mAb (PGT-121), ибализумаб, Immuglo, MB-66.

Примеры антител, направленно воздействующих на ВИЧ указанным образом, 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
5 PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8v4, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, MGD-014 и VRC07. Примеры биспецифических ВИЧ-антител включают MGD014.

Фармакокинетические энхансеры

Примеры фармакокинетических энхансеров включают кобицистат и
10 ритонавир.

Дополнительные терапевтические агенты

Примеры дополнительных терапевтических агентов включают соединения, описанные в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO
15 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 (Пенсильванский университет), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer
20 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).

ВИЧ-вакцины

Примеры ВИЧ-вакцин включают пептидные вакцины, вакцины на
25 основе белков с рекомбинантной субъединицей, живые векторные вакцины, ДНК-вакцины, вакцины на основе пептидов, полученных из CD4, комбинации вакцин, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцину на основе gp120 подтипа С ВИЧ-1, Remune, 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 HIV-TriMix-мPHK, HIV-LAMP-vax, Ad35,
 Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, адъювантные вакцины поли-ICLC,
 TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[дельта]V2.TV1+MF-59, gag-
 5 вакцину rVSVIN HIV-1, вакцину SeV-Gag, 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
 10 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 вирусоподобных частиц, такие как псевдовирсионная вакцина,
 CombiVICHvac, вакцина гибрида LFn-p24 B/C, ДНК-вакцина на основе GTU,
 15 ДНК-вакцина ВИЧ gag/pol/nef/env, ВИЧ-вакцине анти-ТАТ, вакцине на
 основе конъюгированных полипептидов, вакцины на основе дендритных
 клеток, ВИЧ-gag ДНК вакцины, GI-2010, вакцины на основе gp41 ВИЧ-1,
 ВИЧ-вакцины (адъювант РКА), гибридные пептидные вакцины эпитопа II
 класса I i-key/МНС, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, мультикладные вакцины
 20 Env, вакцину MVA, Pennvax-GP, gag-вакцину на основе pp71-дефицитного
 вектора HCMV ВИЧ, вакцину на основе рекомбинантного пептида
 (инфекция ВИЧ), NCI, ВИЧ-вакцину rgp160, РНК-активную ВИЧ-вакцину,
 SCB-703, вакцину Tat Oyi, TBC-M4, терапевтическую ВИЧ-вакцину, UBI
 HIV gp120, Vacc-4x + ромидепсин, вакцину на основе вариантного
 25 полипептида gp120, вакцину rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI и MVA.HTI.

Комбинированная терапия ВИЧ

- В конкретном варианте реализации соединение, описанное в
 настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль
 объединяют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными
 30 терапевтическими агентами, выбранными из ATRIPLA® (эфавиренц,

тенофовир дизопроксил фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA®
 (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовир дизопроксил фумарат и
 эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовир
 дизопроксил фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовир
 5 дизопроксил фумарат и эмтрицитабин; TDF +FTC); DESCOVY® (тенофовир
 алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовир алафенамид,
 эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовир алафенамид,
 эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); адефовира; адефовир
 дипивоксила; кобицистата; эмтрицитабина; тенофовира; тенофовир
 10 дизопроксила; тенофовир дизопроксил фумарата; тенофовир алафенамида;
 тенофовир алафенамид гемифумарата; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир
 и ламивудин); долутегравира, абакавир сульфата и ламивудина;
 ралтегравира; ралтегравира и ламивудин; маравирока; энфувиртида;
 ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир); COMBIVIR® (зидовудин и
 15 ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавир сульфат и
 ламивудин; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавир сульфат, зидовудин и
 ламивудин; ABC+AZT+3TC); рилпивирина; рилпивирин гидрохлорида;
 атазанавир сульфата и кобицистата; атазанавира и кобицистаа; дарунавира и
 кобицистата; атазанавира; атазанавир сульфата; долутегравира;
 20 элвитегравира; ритонавира; атазанавир сульфата и ритонавира; дарунавира;
 ламивудина; проластина; фосампренавира; фосампренавир кальция
 эфавиренц; этравирина; нелфинавира; нелфинавир мезилата; интерферона;
 диданозина; ставудина; индинавира; индинавир сульфата; тенофовира и
 ламивудина; зидовудина; невирапина; саквинавира; саквинавир мезилата;
 25 альдеслейкина; залцитабина; типранавира; ампренавира; делавирдина;
 делавирдин мезилата; Radha-108 (рецептол); ламивудина и тенофовир
 дизопроксил фумарата; эфавиренца, ламивудина и тенофовир дизопроксил
 фумарата; фосфазида; ламивудина, невирапина и зидовудина; абакавира; и
 абакавир сульфата.

30 Специалистам в данной области техники понятно, что
 дополнительные терапевтические агенты, перечисленные выше, могут

входить более чем в один класс, указанный выше. Конкретные классы не предназначены для ограничения функциональности соединений, перечисленных в классах.

- В конкретном варианте реализации соединение, описанное в
- 5 настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую
- 10 соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и с соединением-ингибитором протеазы ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы
- 15 ВИЧ, с нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и с фармакокинетическим энхансером. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с по меньшей мере одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и
- 20 фармакокинетическим энхансером. В другом конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

- В конкретном варианте реализации соединение, описанное в
- 25 настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с абакавир сульфатом, биктегравиром, тенофовиром, тенофовир дизопроксилем, тенофовир дизопроксил фумаратом, тенофовир дизопроксил гемифумаратом, тенофовир алафенамидом или тенофовир алафенамид гемифумаратом.

В конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с тенофовиром, тенофовир дизопроксилем, тенофовир дизопроксил фумаратом, тенофовир алафенамидом или тенофовир алафенамид гемифумаратом.

В конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из абакавир сульфата, биктегравира, тенофовира, тенофовир дизопроксила, тенофовир дизопроксил фумарата, тенофовир алафенамида и тенофовир алафенамид гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

В конкретном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира, тенофовир дизопроксила, тенофовир дизопроксил фумарата, тенофовир алафенамида и тенофовир алафенамид гемифумарата, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, причем второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин.

Соединение, описанное в настоящем документе (например, любое соединение Формулы (I)), можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в любом дозовом количестве соединения Формулы (I) (например, от 1 мг до 1000 мг соединения).

В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-30 мг тенофовир алафенамида в форме тенофовир алафенамид фумарата, тенофовир алафенамид гемифумарата или тенофовир алафенамида, или в любой солевой или сольватной форме тенофовир

алафенамида. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-30 мг тенофовир алафенамид фумарата, тенофовир алафенамид гемифумарата или тенофовир алафенамида, и 200 мг

5 эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 или 10-30 мг тенофовир алафенамид фумарата, тенофовир алафенамид гемифумарата или тенофовир алафенамида, и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах

10 реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 10 мг тенофовир алафенамид фумарата, тенофовир алафенамид гемифумарата или тенофовир алафенамида, и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически

15 приемлемую соль комбинируют с 25 мг тенофовир алафенамид фумарата, тенофовир алафенамид гемифумарата или тенофовир алафенамида, и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I)), можно комбинировать с агентами, предложенными в настоящем документе, в любом дозовом количестве

20 соединения (например, от 1 мг до 100 мг соединения), таким же образом, как если бы каждая комбинация доз была указана специально и в отдельности.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200-400 мг тенофовир дизопроксил фумарата, тенофовир

25 дизопроксил гемифумарата или тенофовир дизопроксила, и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 или 250-400 мг тенофовир дизопроксил фумарата, тенофовир

30 дизопроксил гемифумарата или тенофовир дизопроксила, и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в

настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 300 мг тенофовир дизопроксил фумарата, тенофовир дизопроксил гемифумарата или тенофовир дизопроксила, и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I)), можно комбинировать с агентами, предложенными в настоящем документе, в любом дозовом количестве соединения (например, от 1 мг до 100 мг соединения), таким же образом, как если бы каждая комбинация доз была указана специально и в отдельности.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором и с ингибитором интегразы ВИЧ. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с GS-9131 и биктегравиром.

В одном варианте реализации предложены наборы, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя, или одним-тремя) дополнительными терапевтическими агентами.

Некоторые варианты реализации способов, описанных в настоящем документе, исключают введение фармакокинетического энхансера. Например, в некоторых способах, описанных в настоящем документе, субъекту не вводят фармакокинетический энхансер, такой как кобицистат или ритонавир, при лечении соединением, описанным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью. Так, в некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предупреждения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом, причем лечение не включает введение

- фармакокинетического энхансера. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предупреждения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение один раз в сутки терапевтически эффективного количества соединения, описанного в
- 5 настоящим документе, или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом, причем лечение не включает введение фармакокинетического энхансера.

Генная терапия и клеточная терапия

- Генная терапия и клеточная терапия, включая генетическую модификацию
- 10 для выключения гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения инфицированных клеток; инфузия иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на инфицированные клетки, или для активации собственной иммунной системы пациента для
- 15 уничтожения инфицированных клеток, или для нахождения и уничтожения инфицированных клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дополнительного изменения эндогенной иммунной реактивности против инфекции.
- 20 Примеры терапии на основе дендритных клеток включают AGS-004.

Редакторы генов

- Система, редактирующая геном, выбрана из группы, состоящей из: системы CRISPR/Cas9, системы нуклеазы с цинковыми пальцами, системы TALEN, системы хоуминг-эндонуклеазы и системы мегануклеазы.
- 25
- Примеры ВИЧ-направленных систем CRISPR/Cas9 включают EBT101.

CAR-T-клеточная терапия

Сконструирована группа иммунных эффекторных клеток для экспрессии рецептора химерного антигена (CAR), причем CAR содержит домен, связывающий ВИЧ-антиген. ВИЧ-антиген включает белок оболочки ВИЧ или его часть, gp120 или его часть, CD4-связывающий сайт на gp120, CD4-индуцированный связывающий сайт на gp120, N-гликан на gp120, V2 в gp120, мембранную проксимальную область на gp41. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах реализации Т-клетка представляет собой CD4⁺ Т-клетку, CD8⁺ Т-клетку или их комбинацию.

10

Примеры CAR-Т ВИЧ включают VC-CAR-Т.

TCR-Т-клеточная терапия

15 Сконструированы TCR-Т-клетки для направленного воздействия на пептиды, полученные из ВИЧ, присутствующие на поверхности клеток, инфицированных вирусом.

ПРИМЕРЫ

20 Способы получения новых соединений, описанных в настоящем документе, станут понятны специалистам в данной области техники, поскольку соответствующие приемы описаны, например, на реакционных схемах и в примерах, приведенных ниже.

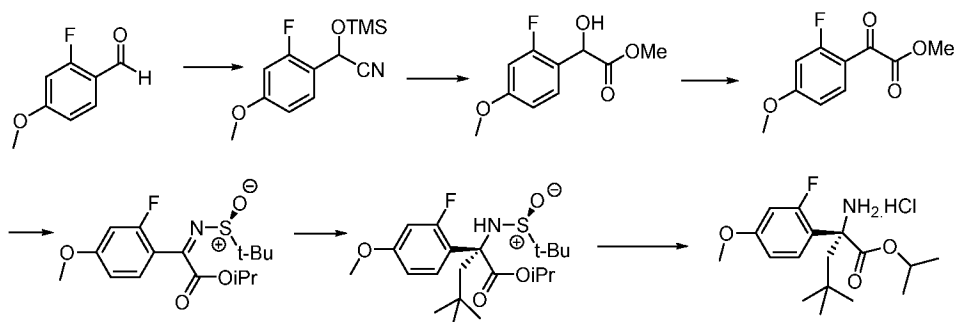
В разделе 1 представлены иллюстративные схемы синтеза для сборки соединений Формулы I, получение промежуточных соединений, использованных в данном контексте, примеры синтезов и соединений. В разделе 2 представлена биологическая активность.

1. Синтетические примеры

30

Получение промежуточных соединений

Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(2-фтор-4-метоксифенил)-4,4-диметилпентаноата (способ I)



5 Получение 2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-

((триметилсилил)окси)ацетонитрила: TMSCN (486 мл, 3,9 моль)

добавляли к перемешанному раствору 2-фтор-4-метоксибензальдегида (200 г, 1,3 моль) в ДХМ (2000 мл) при 0 °С в атмосфере аргона. Затем к реакционной смеси по частям добавляли ZnI₂ (6,2 кг, 1,9 моль) и

- 10 перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение метил-2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-гидроксиацетат: TMSCl

- 15 (303 мл, 2,4 моль) добавляли к перемешанному раствору 2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-((триметилсилил)окси)ацетонитрила (300 г, 1,2 моль) в MeOH при 0 °С и перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли и сушили
- 20 над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, градиент элюирования 5-10% EtOAc в гексанах, с получением продукта.

Получение метил-2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоацетат: Периодинан

- 25 Десс-Мартина (387 г, 0,91 моль) добавляли к раствору метил-2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-гидроксиацетата (150 г, 0,7 моль) в ДХМ (1500 мл) при 0

°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, а затем раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной

- 5 хроматографией на силикагеле, градиент элюирования 5-10% EtOAc в гексанах, с получением указанного соединения.

- Получение **изопропил-(S)-2-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)ацетата**: Ti(Oi-Pr)₄ (150 мл, 0,49 моль) по каплям добавляли к перемешанному раствору метил-2-(2-фтор-4-метоксифенил)-2-оксоацетата
10 (80 г, 0,38 моль) и (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамида (59,4 г, 0,49 моль) в ТГФ (1200 мл). Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, а затем насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над
15 Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, градиент элюирования 10-15% EtOAc в гексанах, с получением продукта.

- Получение **изопропил-(R)-2-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)-4,4-диметилпентаноата**: *нео*-Пентилмагнийбромид
20 получали следующим способом: *нео*-пентилбромид (59 мл, 0,39 моль) по каплям добавляли к магниевым стружкам (12,7 г, 0,52 моль; активировали промыванием 1М HNO₃, затем промывали H₂O, ацетоном и сушили в течение 5 часов) в эфире (900 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь нагревали до 40 °C в
25 течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и магниевый реагент был готов к использованию. Магниевый реагент по каплям добавляли к раствору изопропил-(S)-2-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)ацетата (45 г, 0,13 моль) в смеси ДХМ (200 мл) и ТГФ (500 мл) при -78 °C и перемешивали
30 полученную реакционную смесь при -78 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, разбавляли EtOAc и

промывали водой. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, градиент элюирования 40-80% EtOAc в гексанах, с получением продукта.

5

Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(2-фтор-4-метоксифенил)-4,4-диметилпентаноата гидрохлорида**: К раствору изопропил-(*R*)-2-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)-4,4-диметилпентаноата (34 г, 0,081 моль) в ДХМ (350 мл) добавляли хлороводород в 1,4-диоксане (4М, 150 мл) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли дистилляцией. Остаток растирали с гексанами и сушили с получением продукта.

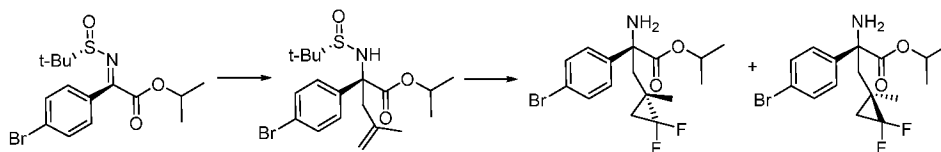
10

Если не указано иное, другие сложные эфиры α,α-дизамещенных аминокислот, использованные для получения примеров, получали **способом I**.

15

Получение **изопропил-2-амино-2-(4-бромфенил)-3-((*S*)-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)пропаноата и изопропил-2-амино-2-(4-бромфенил)-3-((*R*)-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)пропаноата**

20



Получение **изопропил-2-(4-бромфенил)-2-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)-4-метилпент-4-еноата**: К раствору изопропил-(*S*)-2-(4-бромфенил)-2-((трет-бутилсульфинил)имино)ацетата (1,8 г, 5 ммоль) в ДХМ (100 мл) при -78 °С по каплям добавляли раствор 2-метилаллилмагниихлорида в тетрагидрофуране (0,5 М, 19 мл) и перемешивали при -78 °С в течение 15 минут. Затем к смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и оставляли полученную смесь достигать комнатной температуры. Органическую фазу концентрировали и

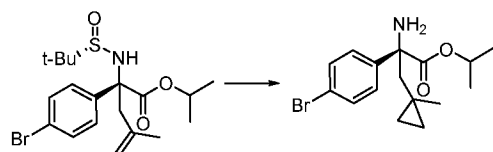
25

очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (1-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **изопропил-2-амино-2-(4-бромфенил)-3-((S)-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)пропаноата** и **изопропил-2-амино-2-(4-бромфенил)-**

- 5 **3-((R)-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)пропаноата**: К раствору изопропил-2-(4-бромфенил)-2-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-4-метилпент-4-еноата (332 мг, 0,071 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли бромид тетрабутиламмония (7 мг, 0,0023 ммоль). Затем к смеси добавляли триметил(бромдифторметил)силан (0,24 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь
- 10 нагревали при 100 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH) и дополнительно очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, каждый с содержанием 0,1% ТФК) с получением
- 15 продуктов, **изопропил-2-амино-2-(4-бромфенил)-3-((S)-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)пропаноата** (53 мг, 18%) и **изопропил-2-амино-2-(4-бромфенил)-3-((R)-2,2-дифтор-1-метилциклопропил)пропаноата** (41 мг, 14%). Структуру двух изомеров присваивали произвольно.

Получение **изопропил-2-амино-2-(4-бромфенил)-3-(1-метилциклопропил)пропаноата**



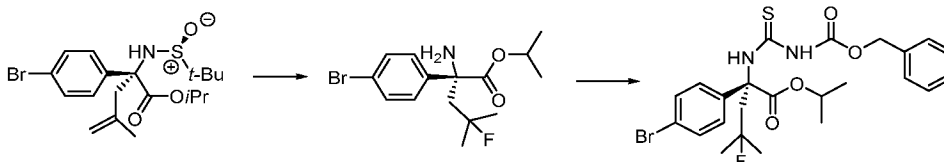
Получение **изопропил-2-амино-2-(4-бромфенил)-3-(1-**

метилциклопропил)пропаноата: Реакционную смесь **изопропил-2-(4-**

- 20 **бромфенил)-2-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-4-метилпент-4-еноата** (0,2 г, 0,046 ммоль), трифторуксусной кислоты (0,28 мл, 4 ммоль), диэтилцинк в гексане (1,0 М, 4 мл) и дийодметана (0,3 мл, 4 ммоль) в ДХМ (10 мл)
- 25 перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу

сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

Получение изопропил-(R)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-бромфенил)-4-фтор-4-метилпентаноата



Получение изопропил-(R)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4-фтор-4-

метилпентаноата: В полипропиленовую колбу загружали неразбавленную 60-70% HF-мочевину (10 мл) и охлаждали до 0 °С. Затем за 5 минут

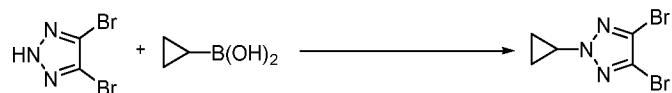
- 10 добавляли раствор изопропил-(R)-2-(4-бромфенил)-2-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-4-метилпент-4-еноата (1,20 г, 0,004 моль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 23 °С в течение ночи. В отдельную полипропиленовую колбу загружали 50% масс./об. водн. КОН (50 мл) и ДХМ (50 мл) и затем охлаждали до 0 °С. С помощью
- 15 полипропиленовой пипетки реакционную смесь медленно, в течение 5 минут добавляли в двухфазную систему КОН. Конечный pH составлял ~7,5. Добавляли еще 50% масс./об. водн. КОН (10 мл) и ДХМ (100 мл). Органическую фазу собирали, а водный слой экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические фазы концентрировали до общего объема ~60
- 20 мл и напрямую использовали для следующей стадии.

Получение изопропил-(R)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-бромфенил)-4-фтор-4-метилпентаноата: Насыщенный водный раствор

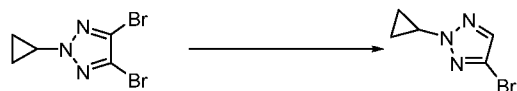
- NaHCO₃ (60 мл) добавляли к органическому раствору изопропил-(R)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4-фтор-4-метилпентаноата в ДХМ (60 мл),
- 25 полученному на предыдущей стадии. Затем добавляли раствор O-бензилкарбонизотиоцианатидата (1,25 г, 6,48 ммоль)) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре с быстрым перемешиванием. Два слоя разделяли, а затем экстрагировали водный слой ДХМ (20 мл) в течение 16 часов. Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

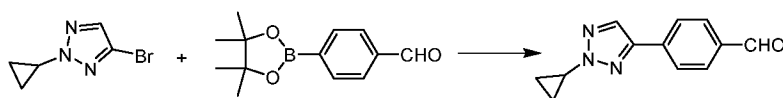
5 **Получение изопропил-(R)-2-амино-2-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентаноата (способ II)**



Получение **4,5-дибром-2-циклопропил-2H-1,2,3-триазола**: В круглодонную колбу объемом 20 л загружали 4,5-дибром-2H-1,2,3-триазол (500 г, 2,20 моль), ДХЭ (5 л), 2-метилфуран (5 л), циклопропилбороновую кислоту (379 г, 4,41 моль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (401 г, 2,20 моль), 2,2-бипиридил (344 г, 2,21 моль) и карбонат натрия (467 г, 4,41 моль). Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, растворяли в 5 л EtOAc, промывали 2x1 л 1 н. хлороводорода и затем 1x1 л насыщенного солевого раствора, сушили над сульфатом натрия (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом с получением продукта.



Получение **4-бром-2-циклопропил-2H-1,2,3-триазола**: В 4-горлую круглодонную колбу объемом 3000 мл добавляли раствор 4,5-дибром-2-циклопропил-2H-1,2,3-триазола (100 г, 375 ммоль) в тетрагидрофуране (1000 мл), затем по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М, 165 мл) при перемешивании при -78 °С и перемешивали в течение 30 минут при той же температуре. Затем реакцию гасили, добавляя 500 мл воды. Смесь экстрагировали 2x1000 мл EtOAc и объединяли органические слои, промывали 1x500 мл насыщенного солевого раствора, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на силикагелевую колонку и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (1:100-1:30) с получением продукта. ^1H ЯМР: (300 МГц, CDCl_3): δ 7,50 (с, 1H), 3,97 (тт, J = 7,5, 3,8 Гц, 1H), 1,38-1,27 (м, 2H), 1,13- 1,02 (м, 2H).

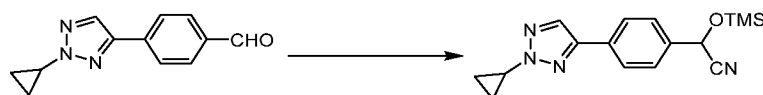


Получение **4-(2-**

циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)бензальдегида: К смеси 4-бром-2-циклопропил-2H-1,2,3-триазола (38 г, 202 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (56 г, 242 ммоль) в ACN (190 мл) и

5 H₂O (190 мл) добавляли K₃PO₄ (107 г, 505 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (11,6 г, 10,1 ммоль) и перемешивали при 85 °C в течение 12 часов.

После охлаждения реакционную смесь фильтровали и экстрагировали EtOAc (300 мл × 2). Органические экстракты объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией
10 на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат = 1/0~50/1, с получением продукта.



Получение **2-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-2-**

((триметилсилил)окси)ацетонитрила: К раствору 4-(2-циклопропил-2H-

15 1,2,3-триазол-4-ил)бензальдегида (37 г, 17 ммоль) и DABCO (580 мг, 5,2 ммоль, 0,57 мл) в ДХМ (300 мл) добавляли TMSCN (51 г, 520 ммоль, 65 мл) и перемешивали при 25 °C в течение 4 часов. Смесь обрабатывали водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл × 2). Экстракты объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта
20 (неочищенного).

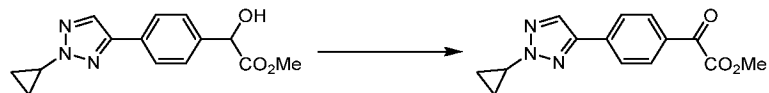


Получение **метил-2-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-2-**

гидроксиацетата: Смесь 2-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-2-((триметилсилил)окси)ацетонитрила (60 г, 19 ммоль) и

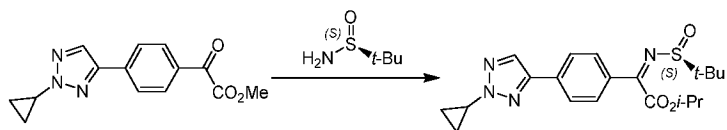
25 HCl/MeOH (4 M, 600 мл) перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После охлаждения смесь нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ до pH = ~3-4. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили осадок на

фильтре. Высушенное твердое вещество растирали с петролейным эфиром (100 мл) с получением продукта.



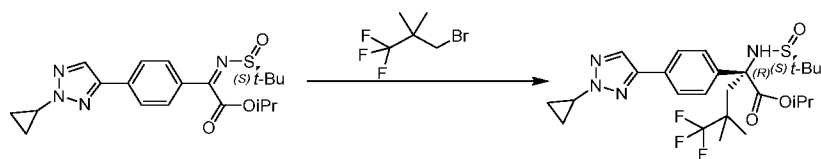
Получение **метил-2-(4-(2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-2-**

- 5 **оксоацетата:** К раствору метил-2-(4-(2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-2-гидроксиацетата (35 г, 128 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли периодиан Десс-Мартина (108 г, 256 ммоль, 79 мл) и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Смесь фильтровали и выливали фильтрат в водный раствор NaHCO_3 (500 мл), и экстрагировали EtOAc (300 мл $\times$ 2).
- 10 Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат (1/0 ~ 10/1), с получением продукта.



Получение **изопропил-(S)-2-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-(4-(2-**

- 15 **циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)ацетата:** К смеси метил-2-(4-(2-циклопропил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-2-гидроксиацетата (23 г, 84,8 ммоль) и (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (12,3 г, 101 ммоль) в *n*-гептане (160 мл) добавляли $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (36 г, 127 ммоль, 37 мл) и перемешивали при 80 °С в течение 12 часов в атмосфере N_2 . После охлаждения реакционную смесь обрабатывали водой (150 мл) и перемешивали в течение 10 минут.
- 20 Смесь фильтровали через диатомит и промывали осадок на фильтре *n*-гептаном (100 мл). Две фазы разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc (100 мл). Органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , концентрировали, очищали колоночной хроматографией на силикагеле,
- 25 элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат (1/0~50/1), с получением продукта.



Получение **изопропил-(R)-2-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-5,5,5-трифтор-4,4-**

диметилпентаноата: К Mg стружкам (4,41 г, 181 ммоль) в ТГФ (150 мл) при

25 °С добавляли BrCH₂CH₂Br (5,68 г, 30 ммоль, 2,28 мл). Затем добавляли 3-бром-1,1,1-трифтор-2,2-диметилпропан (31 г, 151 ммоль) при 45 °С и

перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. После охлаждения до комнатной температуры смесь напрямую использовали для следующей реакции в качестве реактива Гриньяра. Полученный реактив по каплям

добавляли к раствору изопропил-(S)-2-((трет-бутилсульфинил)имино)-2-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)ацетата (24 г, 59 ммоль) в ДХМ (150 мл) при -78 °С и затем перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. Реакцию гасили водным раствором NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (200 мл, 100 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄,

концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат (1/0~50/1), с получением продукта.

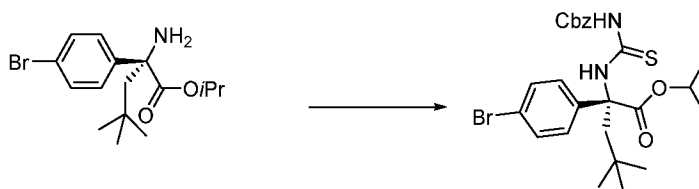


Получение **изопропил-(R)-2-амино-2-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-**

триазол-4-ил)фенил)-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентаноата: Смесь изопропил-(R)-2-(((S)-трет-бутилсульфинил)амино)-2-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентаноата (21 г, 39,7 ммоль) и HCl/EtOAc (4 М, 200 мл) перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в водный раствор NaHCO₃ (250 мл), экстрагировали EtOAc (150 мл, 100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на

силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат (1/0~50/1), с получением продукта (10 г, 59%) в виде белого твердого вещества. МС расч.: 424,2, [M+1]⁺ = 425,2; ¹H ЯМР: (MeOD-d₄, 400 МГц) δ 7,96 (с, 1H), 7,80 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,63 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 4,99-4,92 (м, 1H), 4,09-4,04 (м, 1H), 2,65 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 2,22 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 1,32-1,31 (м, 2H), 1,25 (с, 3H), 1,19-1,08 (м, 11H).

Получение изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата

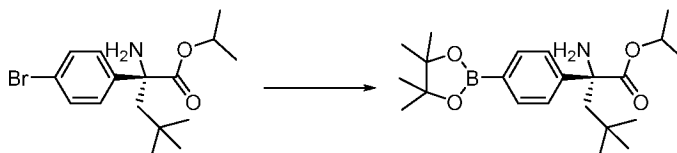


10

Получение изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата: К двухфазному раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (10 г, 28 ммоль) в EtOAc (100 мл) и насыщенном растворе NaHCO₃ (100 мл) добавляли *O*-бензилкарбонизотиоцианатидат (13,4 г, 70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, а затем насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением продукта.

20

Получение изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пентаноата

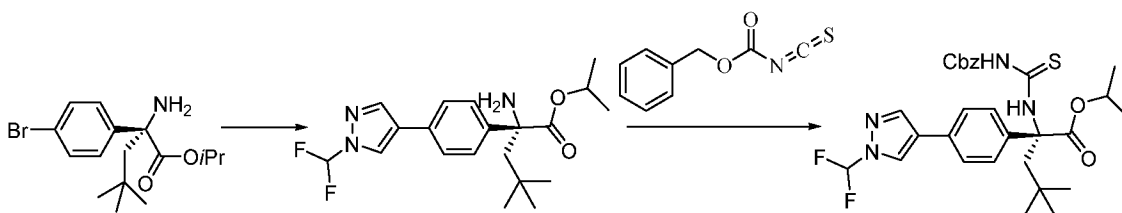


25 Получение изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пентаноата: К раствору изопропил-(*R*)-2-

амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (850 мг, 2,5 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1,26 г, 4,97 ммоль), ацетат калия (731 мг, 7,4 ммоль), ацетат палладия (83,6 мг, 0,373 ммоль) и 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhOS) (236 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут и затем нагревали до 100 °С в течение 1,5 часа. Реакционную смесь обрабатывали водой, экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением продукта.

10

Получение изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (способ III)



15

Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-метилпентаноата: Дегазированную смесь изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (4,0 г, 11,7 ммоль) в диоксане (120 мл), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (5,7 г, 23,3 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (2,7 г, 2,34 ммоль), карбоната калия (8,08 г, 58,4 ммоль) и воды (15 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Смесь перемешивали в течение 10 минут. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl, насыщенным солевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и

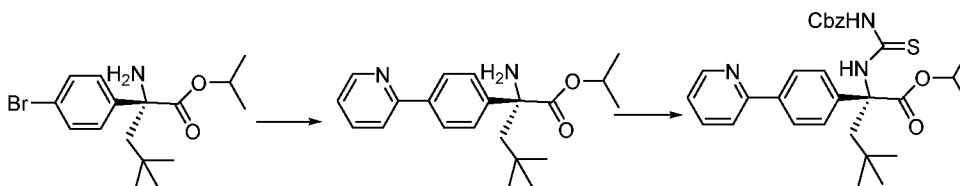
25

концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата**: К

- 5 осторожно перемешиваемому двухфазному раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-метилпентаноата (4,44 г, 11,7 ммоль) в EtOAc (60 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (NaHCO₃) (60 мл) по каплям добавляли раствор изотиоцианата (3,39 г, 17,5 ммоль) в EtOAc (20 мл). Смесь перемешивали в
- 10 течение 1 часа при комнатной температуре. Этилацетатный слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением продукта.

- 15 **Получение изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-4,4-диметил-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)пентаноата**

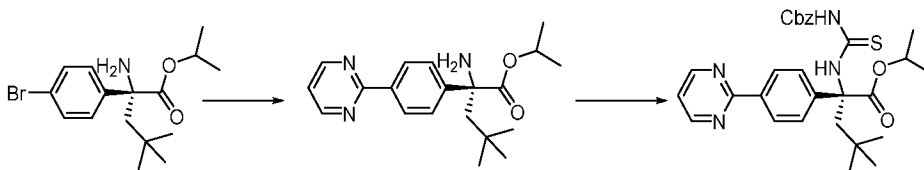


- Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)пентаноата**: К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-
- 20 4,4-диметилпентаноата (3,0 г, 8,76 ммоль) и 2-(трибутилстанний)пиридина (5,85 г, 15,9 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл) добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий (896 мг, 1,76 ммоль). Затем смесь продували аргоном и затем нагревали до 90 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем к смеси добавляли 10% водный
- 25 раствор KF (45 мл) и эфир (45 мл). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 2 часа. Затем смесь фильтровали через целит; органический слой концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-4,4-**
5 **диметил-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)пентаноата**: изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-4,4-диметил-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)пентаноат получали способом получения изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата.

10 **Получение бензилопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-4,4-диметил-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)пентаноата**



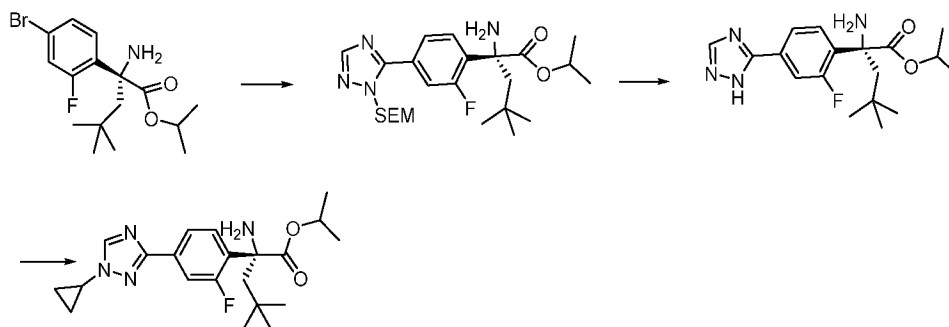
Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-(пиридин-2-**
15 **ил)фенил)пентаноата**:
К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (1,10 г, 3,21 ммоль) и 2-(трибутилстаннил)пиридина (2,44 г, 6,61 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляли бис(три-трет-бутилфосфин) (0,33 г, 0,63 ммоль). Затем смесь дегазировали аргоном и нагревали до 90 °С в течение 3
20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 10% KF и эфиром и оставляли перемешиваться в течение ночи. Полученный осадок удаляли фильтрованием через целит и промывали осадок на фильтре EtOAc. Органический фйльтрат и промывочный раствор объединяли и концентрировали in vacuo. Остаток очищали хроматографией
25 на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-4,4-**
диметил-2-(4-(пиридин-2-ил)фенил)пентаноата: изопропил-(*R*)-2-(3-

((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-4,4-диметил-2-(4-(пириимидин-2-ил)фенил)пентаноат получали способом, использованным для получения изопропил изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата.

5

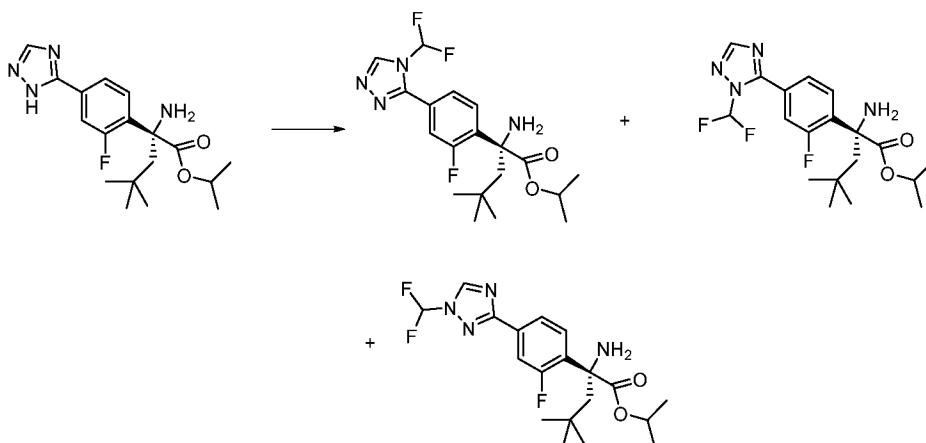
Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(1-циклопропил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-2-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата



- 10 Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(2-фтор-4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата**: Смесь изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бром-2-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата (1,0 г, 2,78 ммоль), ацетата палладия (II) (62 мг, 0,28 ммоль), карбоната калия (1,53 г, 11,1 ммоль) и *n*-бутил-ди-(1-адамантил)фосфония йодида (0,27 г, 0,56 ммоль) продували аргоном, а затем разбавляли толуолом (3 мл). Затем добавляли 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-1,2,4-триазол (0,66 г, 3,33 ммоль) и 2,2-диметилмасляную кислоту (0,21 мл, 1,67 ммоль). Двухфазную смесь продували аргоном в течение 15 минут. Затем реакционную смесь
- 20 перемешивали при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали EtOAc. Фильтрат и промывочный раствор объединяли и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 25 Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(2-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата**: Раствор изопропил-(*R*)-2-амино-2-(2-

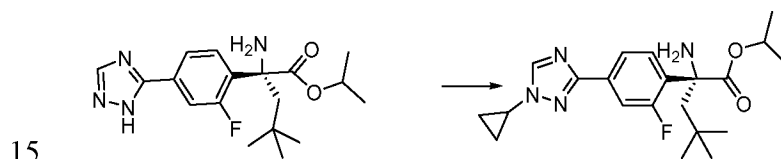
- фтор-4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (0,8 г, 1,67 ммоль) в ТФК (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрировали для удаления большей части ТФК. Остаток обрабатывали 5 1 н. HCl (8 мл) при перемешивании в течение 30 минут. К смеси добавляли уксусную кислоту (AcOH) (10 мл), затем обрабатывали ультразвуком и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем нагревали смесь при 55 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Две фазы 10 разделяли и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, концентрировали, а остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 15 **Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(1-циклопропил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-2-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата:** Смесь изопропил-(*R*)-2-амино-2-(2-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (170 мг, 0,49 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (85%, 296 мг, 2,93 ммоль), ацетата меди (II) (266 мг, 1,45 ммоль), *N,N*-20 диизопропилэтиламина (0,51 мл, 2,98 ммоль) и пиридина (0,32 мл, 3,9 ммоль) нагревали при 100 °C. Позже реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали твердое вещество через слой целита. Фильтрат разбавляли EtOAc, промывали 3% раствором хлорида лития, а затем насыщенным раствором хлорида аммония. Органическую 25 фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

- 30 **Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(4-(дифторметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-2-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата**



Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(4-(дифторметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-2-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата**: К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(2-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (120 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли NaH (60%, 40 мг, 1 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 0 °С в течение 10 минут. Затем добавляли раствор дифторйодметана в ТГФ (10 масс. %, 0,69 мл, 0,52 моль). Смесь нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением продукта (90 мг, 65%) и двух других региоизомерных дифторметил-замещенных продуктов.

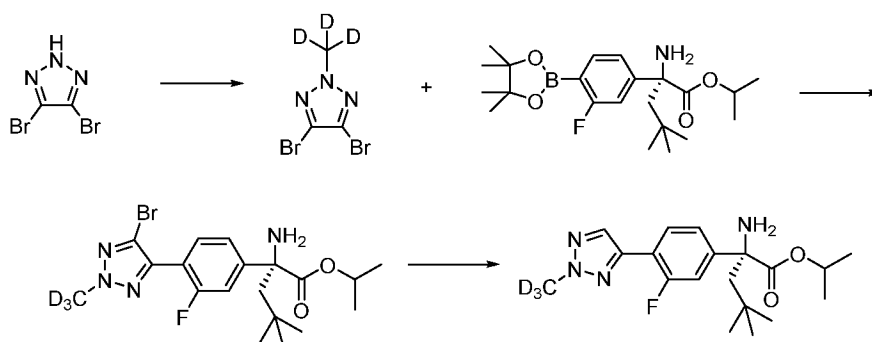
Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(1-циклопропил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-2-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата



Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(1-циклопропил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-2-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата**: Смесь изопропил-(*R*)-2-амино-2-(2-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (170 мг, 0,49 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (85%, 296 мг, 2,93 ммоль), ацетата меди (II) (266 мг, 1,45 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (0,51 мл, 2,98 ммоль) и пиридина (0,32 мл, 3,9

ммоль) нагревали при 100 °С. Позже реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали твердое вещество через слой целита. Фильтрат разбавляли EtOAc, промывали 3% раствором хлорида лития и затем насыщенным раствором хлорида аммония. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

10 **Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(3-фтор-4-(2-(метил-d₃)-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата**



Получение **4,5-дибром-2-(метил-d₃)-2*H*-1,2,3-триазола**: К раствору 4,5-дибром-2*H*-1,2,3-триазола (1500 мг, 6,6 ммоль) в ДМФА (12 мл) при -20 °С добавляли йодметан-d₃ (0,82 мл, 13,2 ммоль) и карбонат калия (1736,2 мг, 12,6 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/гексаны, с получением продукта (376 мг, 23%).

Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(5-бром-2-(метил-d₃)-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата**: Смесь изопропил-(*R*)-2-амино-2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (140 мг, 0,34 ммоль), 4,5-дибром-2-(метил-d₃)-2*H*-1,2,3-триазола (168 мг, 0,69 ммоль),

тетракис(трифенилфосфин)палладия (60 мг, 0,050 ммоль) и карбоната калия (190 мг, 1,4 ммоль) в диоксане (1,0 мл) и воде (0,2 мл) продували азотом.

Затем реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 часа.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили,

- 5 добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl и EtOAc . Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100% смесью

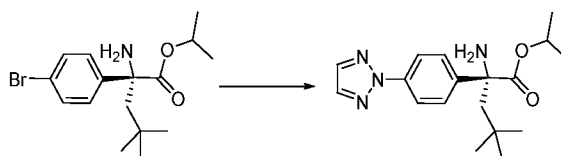
- 10 EtOAc /гексаны, с получением продукта.

Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(3-фтор-4-(2-(метил- d_3)-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата**: К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(5-бром-2-(метил- d_3)-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата (80 мг, 0,18 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли палладий на

- 15 углероде (5%, 71 мг, 0,02 ммоль) и подключали баллон с водородом.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит и напрямую использовали для следующей стадии.

- 20 **Получение изопропил-(*R*)-2-(4-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-2-амино-4,4-диметилпентаноата**



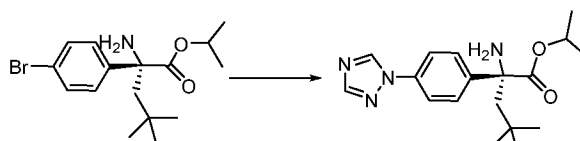
Получение **изопропил-(*R*)-2-(4-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-2-амино-4,4-диметилпентаноата**: К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-

- 25 бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (0,50 г, 1,46 ммоль) в Me-TGF (8 мл) добавляли 2*H*-1,2,3-триазол (0,85 мл, 14,6 ммоль), карбонат цезия (4,75 г, 14,6 ммоль), тетраметил-*t*-BuXphos (0,70 г, 1,46 ммоль) и бис(дибензилиденацетон)палладий (0) (0,42 г, 0,73 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 5 минут. Затем реакционную смесь нагревали

при 90 °С в течение 20 часов. Реакцию гасили, добавляя воду, экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

5

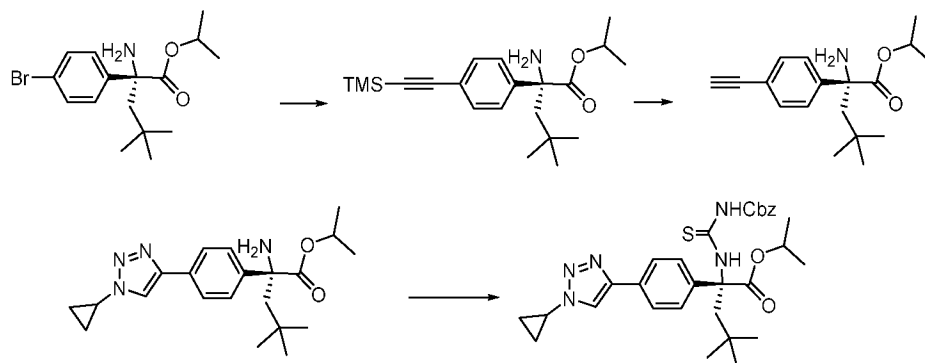
Получение изопропил-(*R*)-2-(4-(4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)-2-амино-4,4-диметилпентаноата



Получение изопропил-(*R*)-2-(4-(4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)-2-амино-

- 10 **4,4-диметилпентаноата:** К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (1265 мг, 3,7 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли 4*H*-1,2,4-триазол (218 мг, 3 ммоль), моногидрат ацетата меди (II) (62 мг, 0,31 ммоль) и карбонат цезия (1950 мг, 6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 1 дня. Реакционную смесь разбавляли
- 15 насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

- 20 **Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(1-циклопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата**



Получение изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-

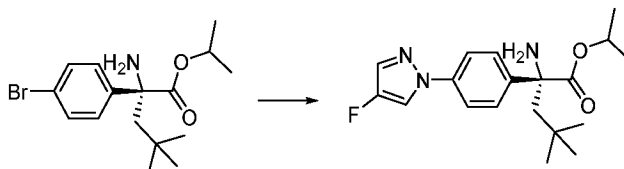
((триметилсилил)этинил)фенил)пентаноата: Смесь изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (1020 мг, 2,98 ммоль), CuI (283,78 мг, 1,49 ммоль), этинилтриметилсилана (1,27 мл, 8,94 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (1720 мг, 1,49 ммоль) в триэтилаmine (5,0 мл) продували аргоном в течение 5 минут. Затем реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 1,5 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и обрабатывали водой. Органическую фазу отделяли, а водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-этинилфенил)-4,4-диметилпентаноата: К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-((триметилсилил)этинил)фенил)пентаноата (850 мг, 2,36 ммоль) в ТГФ (8 мл) по каплям добавляли TBAF в ТГФ (1,5 М, 1,58 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут в атмосфере аргона. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором хлорида аммония. Органическую фазу отделяли, а водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(1-циклопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата: К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-этинилфенил)-4,4-диметилпентаноата (400 мг, 1,39 ммоль) в ТГФ (4 мл) в атмосфере аргона добавляли циклопропилазид (158 мг, 1,81 ммоль) и тиофен-2-карбоксилат меди (I) (54 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, концентрировали, и очищали колоночной

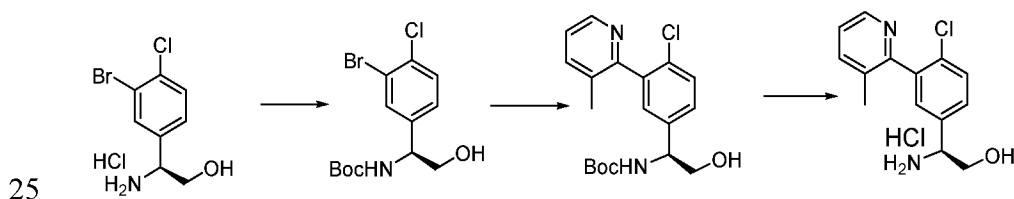
хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

5 **Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата**



Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(4-фтор-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата**: К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (420 мг, 1,23 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли 4-фтор-1*H*-пиразол (739 мг, 8,59 ммоль), карбонат цезия (3,20 г, 9,82 ммоль), 2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (590 мг, 1,23 ммоль) и бис(дибензилиденацетон)палладий (0) (353 мг, 0,61 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 5 минут и нагревали при 90 °С в течение 1,5 часа. Затем к смеси добавляли 4-фтор-1*H*-пиразол (317 мг, 3,68 ммоль), карбонат цезия (1,60 г, 4,91 ммоль), 2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (354 мг, 0,74 ммоль) и бис(дибензилиденацетон)палладий (0) (212 мг, 0,23 ммоль). Смесь продували и нагревали при 90 °С в течение 20 часов. Затем реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола (способ IV)



Получение **трет-бутил-(S)-(1-(3-бром-4-хлорфенил)-2-**

гидроксиэтил)карбамата: К раствору (S)-2-амино-2-(3-бром-4-

хлорфенил)этан-1-ола гидрохлорида (0,9 г, 3,14 ммоль) в ТГФ (15 мл)

последовательно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,64 мл, 9,41 ммоль)

5 и ди-трет-бутилдикарбонат (1,03 г, 4,7 ммоль) и перемешивали при

комнатной температуре в течение 12 часов. Затем реакционную смесь

гасили, добавляя насыщенный раствор хлорида аммония, и экстрагировали

EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой

EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым

10 раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток

очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100%

EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **трет-бутил-(S)-(1-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-**

гидроксиэтил)карбамата: К барботированному раствору трет-бутил-(S)-(1-

15 (3-бром-4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (275 мг, 0,78 ммоль) и

бис(три-трет-бутилфосфин)палладия (0) (80 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (7,5

мл) добавляли 3-метил-2-(трибутилстанний)пиридин (450 мг, 1,18 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °С. Реакционную

смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли к смеси

20 насыщенный водный раствор KF и диэтиловый эфир. Полученную

реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и фильтровали через

целит. Органический слой отделяли и сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на

силикагеле (0-100% ацетон/гексаны) с получением продукта.

25 Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-**

ола гидрохлорида: К раствору трет-бутил-(S)-(1-(4-хлор-3-(3-

метилпиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (283 мг, 0,78 ммоль) в

диоксане (2,0 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 М,

0,39 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

30 течение 72 часов. Реакционную смесь разбавляли толуолом и

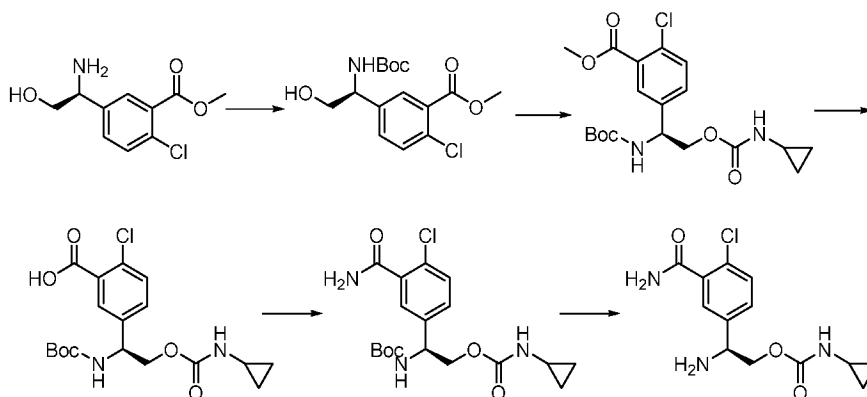
концентрировали. Указанную последовательность повторяли дважды, а

затем использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки.

Если не указано иное, аминспирты, использованные для получения примеров, получали способом III.

5

Получение (S)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этилциклопропилкарбамата (способ V)



Получение метил-(S)-5-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-

- 10 **гидроксиэтил)-2-хлорбензоата:** К раствору метил-(S)-5-(1-амино-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоата (3 г, 0,01 моль) и ди-трет-бутилдикарбоната (2,85 г, 0,01 моль) в ТГФ (100 мл) добавляли триэтиламин (5,61 г, 0,04 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной
- 15 хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение метил-(S)-5-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-

- ((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензоата:** Смесь метил-(S)-5-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоата (1,75 г, 0,01 моль), 1,1'-карбонилдиимидазола (3,02 г, 0,02 моль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (4,63 мл, 0,03 моль) в ДХМ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем к смеси добавляли циклопропиламин (3,68 мл, 0,05 моль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь
- 20

концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **(S)-5-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-**

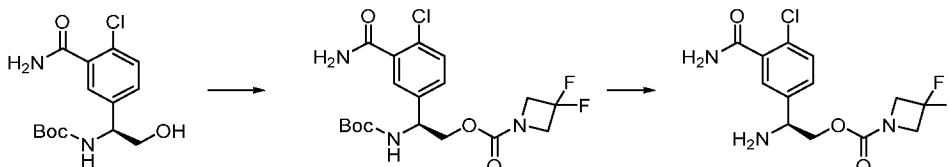
((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензойной кислоты:

- 5 Реакционную смесь метил-(S)-5-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензоата (2,78 г, 0,01 моль) и NaOH (2М, 10 мл) в ТГФ (20 мл) и MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли EtOAc и воду. Смесь фильтровали, чтобы собрать часть продукта. Фильтрат
- 10 концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- Получение **трет-бутил-(S)-(1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)карбамата:** К раствору (S)-5-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-2-
- 15 хлорбензойной кислоты (1,25 г, 3 ммоль) в ДХМ (50 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1,53 г, 0,01 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем через реакционную смесь пропускали газообразный аммиак и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем
- 20 реакционную смесь промывали насыщенным солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили (над MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 25 Получение **(S)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этилциклопропилкарбамата:** К раствору трет-бутил-(S)-(1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)карбамата (1,25 г, 3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в
- 30 течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток

колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент
EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение (*S*)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этил-3,3-

5 дифторазетидин-1-карбоксилата



Получение (*S*)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этил-3,3-

дифторазетидин-1-карбоксилата: К раствору *tert*-бутил-(*S*)-(1-(3-

карбамоил-4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (100 мг, 0,32 ммоль) в

10 ДХМ (3 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (77,27 мг, 0,48 ммоль) и

N,N-диизопропилэтиламин (166 мкл, 0,95 ммоль) и перемешивали при

комнатной температуре в течение 10 минут. Затем к смеси добавляли 3,3-

дифторазетидин (130 мкл, 1,59 ммоль) и перемешивали при комнатной

температуре в течение 40 минут. Реакционную смесь концентрировали и

15 очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением (*S*)-2-

((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этил-3,3-

дифторазетидин-1-карбоксилата (127 мг, 92%). Затем (*S*)-2-((*tert*-

бутоксикарбонил)амино)-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этил-3,3-

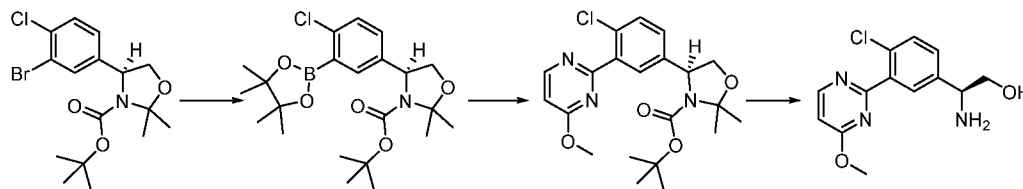
дифторазетидин-1-карбоксилат (127 мг, 0,29 ммоль) растворяли в ДХМ (3,0

20 мл) и добавляли к полученной смеси HCl в диоксане (4 М, 0,37 мл). Смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем смесь

концентрировали с получением продукта, который напрямую использовали
для следующей реакции без очистки.

Получение (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(4-метоксипиримидин-2-ил)фенил)этан-1-ола (способ VI)



Получение *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

5 диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата:

Продуктый аргоном раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-бром-4-хлорфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (0,99 г, 3,0 ммоль) в диоксане (16,0 мл) добавляли в пробирку, содержащую ацетат калия (1,3 г, 13,3 ммоль), 1,1'-

- 10 бис(пинаколато)дибор (1,3 г, 5,1 ммоль), в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 минут, реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в смесь насыщенного солевого раствора/EtOAc. Органическую фазу собирали, а водный слой
- 15 экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4-метоксипиримидин-2-

- 20 **ил)фенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата:** Раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (100 мг, 0,15 ммоль), 2-хлор-4-метоксипиримидина (70 мг, 0,048 ммоль),
- тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (35 мг, 0,003 ммоль) и карбоната
- 25 калия (100 мг, 0,072 ммоль) в диоксане (2,0 мл) и H₂O (0,5 мл) нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой и насыщенным солевым раствором, экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄),

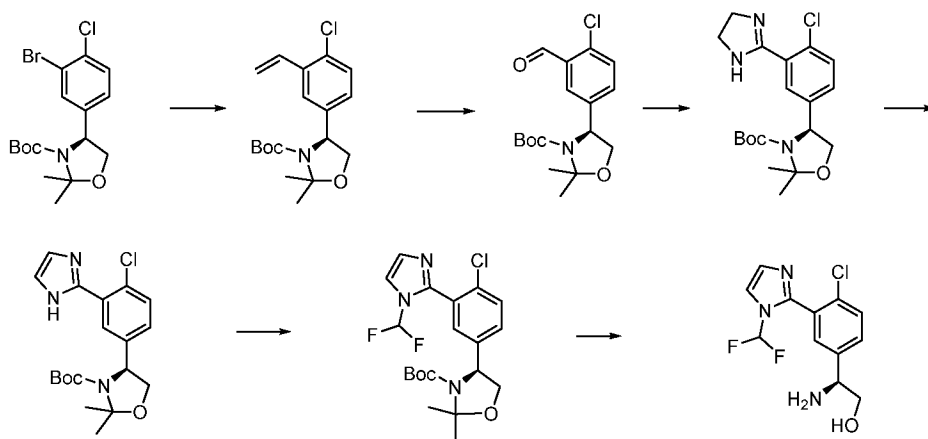
фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагелевой колонке (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(4-метоксипиримидин-2-

ил)фенил)этан-1-ола: *трет*-Бутил-(S)-4-(4-хлор-3-(4-метоксипиримидин-2-

- 5 ил)фенил)-2,2-диметиллоксазолидин-3-карбоксилат (123 мг, 0,029 ммоль) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4,0 М, 2,0 мл) при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем добавляли H₂O (2,0 мл). Через 10 минут добавляли дополнительное количество H₂O и лиофилизировали смесь с получением продукта, который использовали для следующей реакции без
10 дополнительной очистки.

Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-имидазол-2-ил)фенил)этан-1-ола

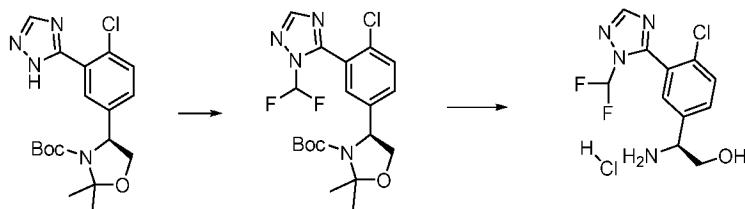


- 15 **Получение *трет*-бутил-(S)-4-(4-хлор-3-винилфенил)-2,2-диметиллоксазолидин-3-карбоксилата:** К смеси *трет*-бутил-(S)-4-(3-бром-4-хлорфенил)-2,2-диметиллоксазолидин-3-карбоксилата (530 мг, 1 ммоль) и трифтор(винил)бората калия (363 мг, 3 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли PdCl₂ (48 мг, 0,027 ммоль), PPh₃ (213 мг, 0,081 ммоль) и Cs₂CO₃ (2200 мг, 7
20 ммоль). Смесь 5 минут продували аргоном и нагревали при 75 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

- Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-формилфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата**: К раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-винилфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (0,44 г, 1,31 ммоль) в ТГФ (25 мл) и H₂O (20 мл) добавляли 2,5 масс. % OsO₄ в *t*-BuOH (0,27 мл, 0,03 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли периодат натрия (0,84 г, 3,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут. Реакционную смесь промывали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали.
- 10 Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюировали 0-50% EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата**: К раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-формилфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (200 мг, 0,59 ммоль) в *t*-BuOH (2,0 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли этилендиамин (39 мг, 0,65 ммоль) и перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли карбонат калия (487 мг, 3,53 ммоль) и йод (156 мг, 1,47 ммоль). Смесь нагревали при 70 °C в течение 1 часа, а затем при комнатной
- 20 температуре в течение ночи. Затем к смеси добавляли этилендиамин (76 мг, 1,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли дополнительное количество карбоната калия (487 мг, 3,53 ммоль) и йода (156 мг, 1,47 ммоль) и снова нагревали при 77 °C в течение 3 часов. К смеси добавляли воду (3 мл), полученный красно-оранжевый раствор (два
- 25 слоя) нагревали при 75 °C в течение 1 часа. Неочищенную реакционную смесь разделяли между ДХМ и водой. ДХМ слой промывали раствором Na₂S₂O₃ (1 н.), а затем водой. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и напрямую использовали остаток на следующей стадии.
- 30 Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата**: К неочищенному *трет*-бутил-(*S*)-4-

- (4-хлор-3-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-2,2-диметиллоксазолидин-3-карбоксилату (60%, 300 мг, 0,47 ммоль) в ДМСО (12 мл) добавляли карбонат калия (131 мг, 0,95 ммоль) и (диацетоксийод)бензол (183 мг, 0,57 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов.
- 5 Добавляли дополнительное количество карбоната калия (130 мг, 0,95 ммоль) и (диацетоксийод)бензола (183 мг, 0,57 ммоль) и перемешивали при 45 °С в течение ночи, а затем при 72 °С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь промывали водой и экстрагировали EtOAc. Затем последовательно промывали органическую фазу раствором Na₂S₂O₃,
- 10 водой и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта. Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-2,2-диметиллоксазолидин-3-карбоксилата**: К раствору *трет*-
- 15 бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-2,2-диметиллоксазолидин-3-карбоксилата (93 мг, 0,024 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) добавляли NaNH (60%, 12,8 мг, 0,032 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 минут. К смеси добавляли йоддифторметан в ТГФ (10 масс. %, 0,59 мл, 0,029 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь
- 20 промывали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта. Получение **(*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-имидазол-2-ил)фенил)этан-1-ола**: Материал *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1-
- 25 (дифторметил)-1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-2,2-диметиллоксазолидин-3-карбоксилата (76 мг, 0,018 ммоль) обрабатывали HCl в изопропиловом спирте (1 М, 7 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали и напрямую использовали остаток для
- 30 следующей реакции.

Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида



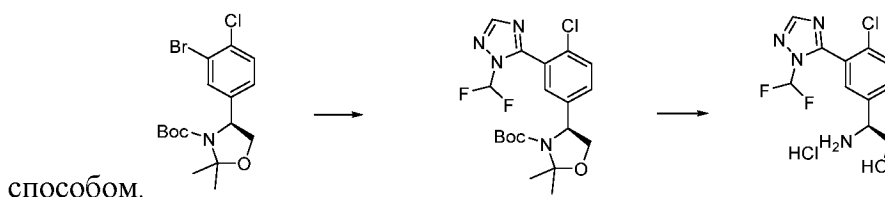
Получение *трет*-бутил-(S)-4-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-

- 5 **триазол-5-ил)фенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата:** К раствору *трет*-бутил-(S)-4-(4-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (2,4 г, 6,3 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли раствор гидроксида калия (25 масс. %, 8 мл, 0,04 моль). Затем к смеси двумя порциями добавляли триметил(бромдифторметил)силан (1,6 мл, 0,01 моль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 минут и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором/водой, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали,
- 15 концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% ацетона в смеси (1/1 гексаны / ДХМ)) с получением продукта.

Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида: *трет*-бутил-(S)-4-(4-хлор-3-(1-

- (дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат (654 мг, 1,52 ммоль) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4 М, 5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и растворяли остаток в растворе HCl в MeOH (1,25 М, 10 мл) в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и напрямую использовали для следующей реакции.
- 20

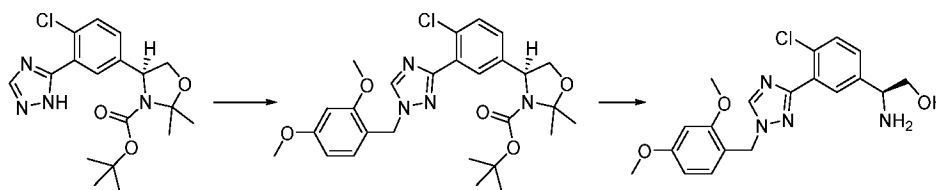
Альтернативно, указанное промежуточное соединение получали следующим



Получение **трет-бутил-(S)-4-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата**: Смесь

- 5 трет-бутил-(S)-4-(3-бром-4-хлорфенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (5 г, 0,013 моль), ацетата палладия (II) (0,07 г, 0,64 ммоль), *n*-бутил-ди-(1-адамантил)фосфония йодида (0,62 г, 1,28 ммоль) и карбоната калия (5,31 г, 0,038 моль) продували аргоном и затем разбавляли толуолом (13 мл). Затем добавляли 1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол (1,83 г, 0,015
- 10 моль). Двухфазную смесь продували аргоном в течение 15 минут. Затем смесь нагревали при 120 °С в течение ночи. После охлаждения смесь фильтровали через целит и промывали осадок на фильтре EtOAc. Фильтрат и промывочные растворы объединяли, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент
- 15 EtOAc/гексаны) с получением продукта.

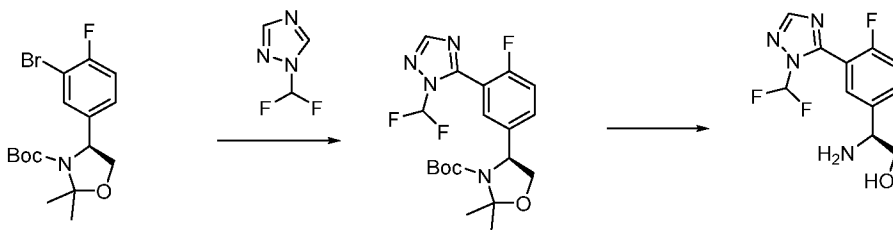
Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(2,4-диметоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этан-1-ола**



- 20 Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(2,4-диметоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этан-1-ола**: Раствор ADDP (3,05 г, 0,01 моль) в PhMe (30 мл) охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли трибутилфосфин (5,33 мл, 0,02 моль) в течение 5 минут и перемешивали смесь 15 минут при 0 °С. Затем к реакционной смеси в течение 1 минуты добавляли раствор трет-
- 25 бутил-(S)-4-(4-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2,2-

диметилноксазолидин-3-карбоксилата (910 мг, 2 ммоль) и 2,4-диметоксибензилового спирта (1,01 г, 6 ммоль) в CH₃CN (10 мл), затем промывали PhMe (10 мл). Реакционную смесь выдерживали при 0 °С в течение 15 минут и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь напрямую очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1-(2,4-диметоксибензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (1,27 г, 2 ммоль), который обрабатывали неразбавленной ТФК (10 мл) при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем смесь концентрировали до 2 мл ТФК и добавляли H₂O (50 мл) и ДХМ (50 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре. К смеси добавляли 50% масс./об. водн. КОН (3 мл). Полученную смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и получали продукт.

Получение (*S*)-2-амино-2-(3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-4-фторфенил)этан-1-ола

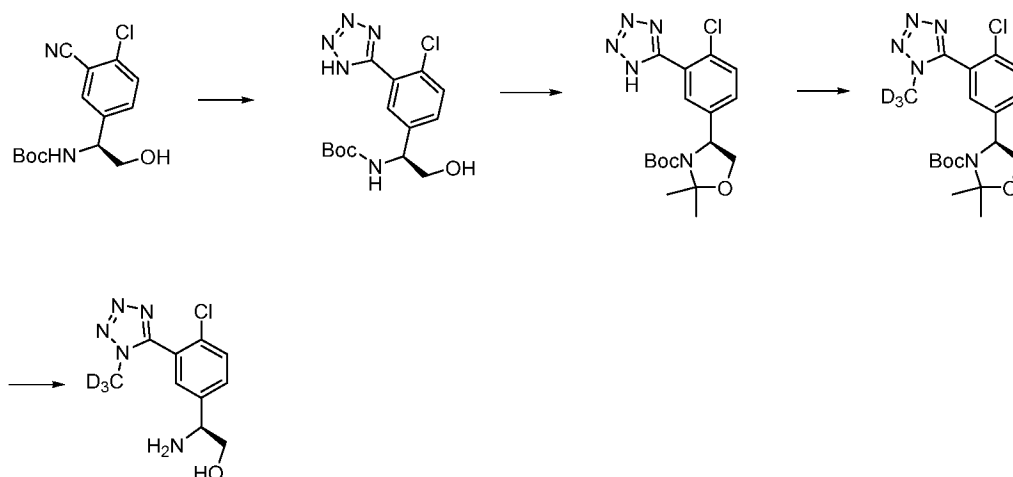


Получение (*S*)-2-амино-2-(3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-4-фторфенил)этан-1-ола: Смесь *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-бром-4-фторфенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (0,29 г, 0,762 ммоль), ацетата палладия (II) (0,016 г, 0,15 ммоль), карбоната калия (0,32 г, 1,7 ммоль) и *n*-бутил-ди-(1-адамантил)фосфония йодида (0,15 г, 0,30 ммоль) дважды продували аргоном, а затем разбавляли толуолом (3 мл). Затем добавляли 1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол (0,27 г, 2,29 ммоль) и 2,2-диметилмасляную кислоту (0,04 мл, 0,30 ммоль). Двухфазную смесь продували аргоном в

течение 15 минут и перемешивали при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит, и промывали осадок на фильтре EtOAc. Фильтрат и промывочные растворы объединяли, концентрировали, очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-4-фторфенил)-2,2-диметил옥сазолидин-3-карбоксилата (0,27 г, 85%). Полученный материал обрабатывали смесью ТФК/вода и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем смесь концентрировали, отгоняли с толуолом и напрямую использовали для

10 следующей реакции.

Получение (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(метил-*d*₃)-1*H*-тетразол-5-ил)фенил)этан-1-ола



15 Получение *трет*-бутил-(*S*)-(1-(4-хлор-3-(1*H*-тетразол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата: Смесь (200 мг, 0,67 ммоль), азидотриметилсилана (0,36 мл, 2,7 ммоль) и оксида *ди-н*-бутилолова (34 мг, 0,13 ммоль) в толуоле (5,0 мл) перемешивали при 90 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток на силикагелевой

20 колонке (1-100% градиент EtOAc/гексаны, затем 1-50% градиент ДХМ/MeOH) с получением продукта.

Получение *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1*H*-тетразол-5-ил)фенил)-2,2-диметилөксазолидин-3-карбоксилата: Смесь *трет*-бутил-(*S*)-(1-(4-хлор-3-

(1*H*-тетразол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (0,07 г, 0,21 ммоль), 2,2-диметоксипропана (0,25 мл, 2,06 ммоль) и моногидрата *пара*-толуолсульфоновой кислоты (3,9 мг, 0,021 ммоль) в дихлорметане (CH₂Cl₂) (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней.

- 5 Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали смесь CH₂Cl₂. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной
- 10 хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

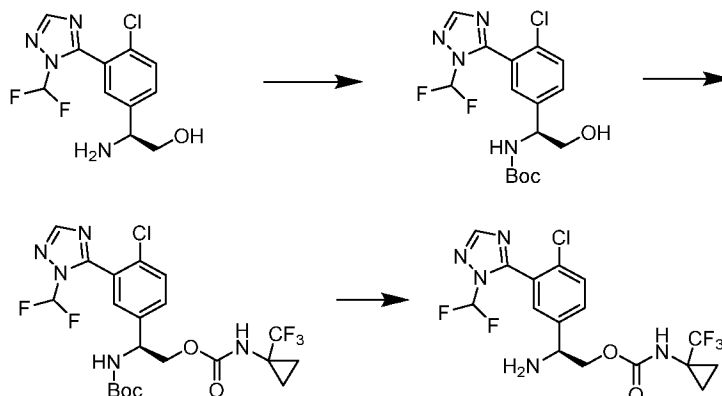
Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1-(метил-*d*₃)-1*H*-тетразол-5-ил)фенил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата**: Смесь *трет*-бутил-

- (*S*)-4-(4-хлор-3-(1*H*-тетразол-5-ил)фенил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата (30 мг, 0,079 ммоль), карбоната калия (33 мг, 0,24 ммоль) и йодметан-*d*₃ (0,05 мл, 0,79 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) перемешивали при
- 15 комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной
- 20 хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **(*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(метил-*d*₃)-1*H*-тетразол-5-ил)фенил)этан-1-ола**: Раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1-(метил-*d*₃)-1*H*-тетразол-5-ил)фенил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата (0,02 г,

- 25 0,05 ммоль) в ТФК (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем к смеси добавляли несколько капель воды и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, выпаривали совместно с ацетонитрилом и затем растворяли остаток в смеси ацетонитрил/вода (1:1), лиофилизировали и
- 30 использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата



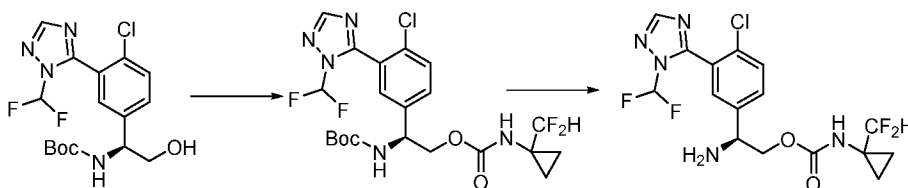
Получение трет-бутил-(S)-(1-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-

- 5 **триазол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата:** К раствору (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этан-1-ола (6,2 г, 0,02 моль) в ТГФ (25 мл) последовательно добавляли Вос-ангидрид (7 г, 0,03 моль)) и *N,N*-диизопропилэтиламин (11,2 мл, 0,06 моль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на пару часов.
- 10 Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток загружали на силикагелевый картридж массой 80 г и очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-100% градиентом этилацетата в гексанах, с получением продукта.

- 15 **Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата:** К раствору трет-бутил-(S)-(1-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (5 г, 12,9 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли 1-
- 20 **изоцианато-1-(трифторметил)циклопропан** (0,73 М в толуоле) (70 мл, 51 ммоль) и трет-бутоксид титана (IV) (5,0 мл, 12,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После этого смесь концентрировали (до 2 мл) и загружали на силикагелевый картридж массой 40 г, и очищали колоночной хроматографией элюируя 0-100%
- 25 **градиентом этилацетата в гексанах. Продукт, трет-бутил-(S)-(1-(4-хлор-3-**

(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)карбамат, растворяли в 4 М растворе HCl в диоксане (24 мл) в течение 20 минут. После этого неочищенную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3x50 мл) с получением продукта.

Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1-(дифторметил)циклопропил)карбамата

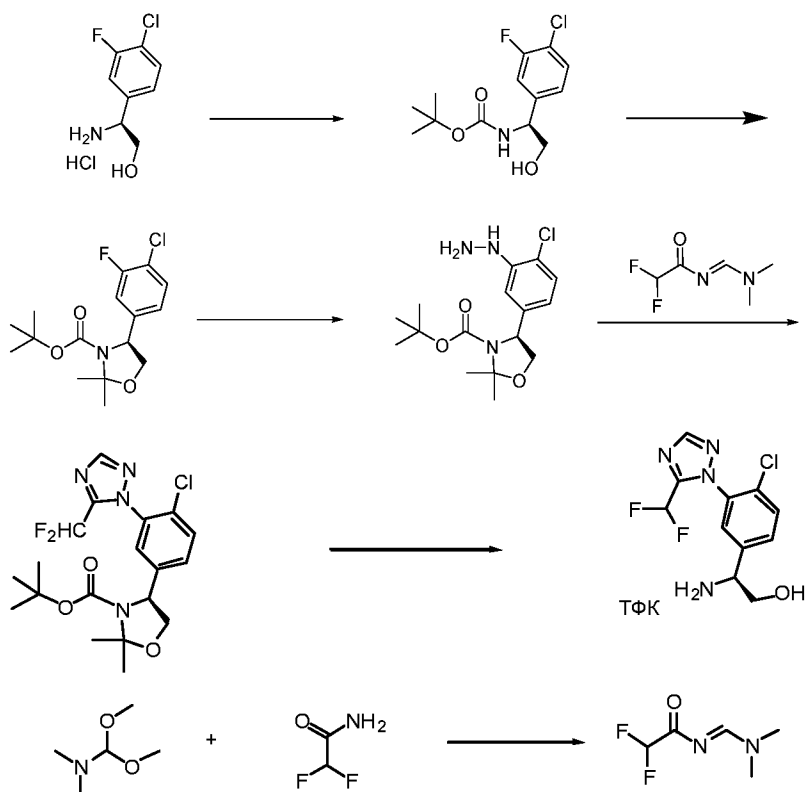


10 Получение трет-бутил-(S)-1-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-(((1-(дифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)карбамата: К раствору 1-(дифторметил)-1-изоцианатциклопропан в толуоле (35 ммоль в 50 мл толуола) добавляли раствор *трет*-бутил-(S)-1-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (7,0 г, 18 ммоль) в ДХМ (20 мл), затем DIEA (3,13 мл, 18 ммоль). Добавляли дополнительное количество ДХМ (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Затем смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc / гексаны) с получением продукта.

Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1-(дифторметил)циклопропил)карбамата: Раствор *трет*-бутил-(S)-1-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-(((1-(дифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)карбамата (7,0 г, 13,4 ммоль) в ТФК (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали досуха. Неочищенный материал абсорбировали на силикагель и загружали в короткую силикагелевую колонку. Элюировали смесью 0-50% EtOAc / гексаны для удаления светло-

желтых примесей. Затем элюировали 10% смесью MeOH в EtOAc с получением требуемого продукта в форме свободного основания.

5 **Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола**



Получение *трет*-бутил-(S)-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-

- гидроксиэтил)карбамата:** К раствору (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-фторфенил)этан-1-ола гидрохлорида (3,0 г, 13,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли Вос-ангидрид (3,6 г, 16,6 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (3,86 г, 29,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-фторфенил)-2,2-**

диметилноксазолидин-3-карбоксилата: К раствору *трет*-бутил-(*S*)-(1-(4-хлор-3-фторфенил)-2-гидроксиэтил)карбамата в CH₂Cl₂ (50 мл)

последовательно добавляли 2,2-диметоксипропан (13,8 г, 133 ммоль) и

5 моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (0,252 г, 1,33 ммоль).

Реакционную смесь поддерживали при комнатной температуре в течение

ночи. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором

NH₄Cl и экстрагировали CH₂Cl₂. Разделяли два слоя и дополнительно

экстрагировали водный слой CH₂Cl₂. Объединенные органические слои

10 промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na₂SO₄),

фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью EtOAc/гексаны) с получением продукта (4,5 г, количественный выход за 2 стадии).

Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-гидразинилфенил)-2,2-**

15 **диметилноксазолидин-3-карбоксилата**: Смесь *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-фторфенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (2,29 г, 6,94 ммоль) и гидразингидрата (20 г) перемешивали при 100 °С в закрытой пробкой

пробирке высокого давления в течение выходных дней (3 дня). Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали

20 EtOAc. Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью EtOAc/гексаны) с получением продукта и выделенного не прореагировавшего исходного вещества.

25 Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата**: К

раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-гидразинилфенил)-2,2-

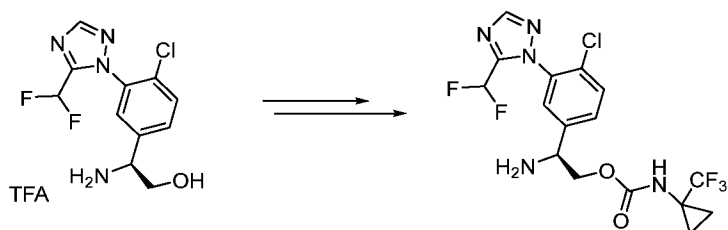
диметилноксазолидин-3-карбоксилата (1,44 г, 4,21 ммоль) в ДМСО (12 мл)

последовательно добавляли *N*-((диметиламино)метил)-2,2-

30 дифторацетамид (3,12 г, 21 ммоль) и моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (2,18 г, 12,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

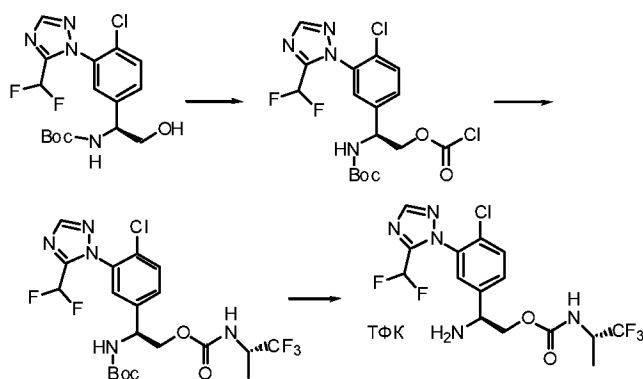
комнатной температуре. Через 2 часа реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором NH_4Cl (водн.) и экстрагировали EtOAc . Органический слой несколько раз промывали разбавленным раствором NH_4Cl (водн.) для удаления большей части полярных побочных продуктов.

- 5 Затем сушили органический слой (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в минимальном количестве EtOAc и затем медленно добавляли гексаны. Затем собирали полученное твердое вещество фильтрованием и сушили под высоким вакуумом с получением продукта.
- 10 **Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола:** *трет*-бутил-(S)-4-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат (0,60 г, 1,4 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (12 мл) и оставляли полученный пурпурно-розовый раствор перемешиваться при комнатной
- 15 температуре в течение 10 минут. Затем к смеси добавляли воду (2,5 мл). Через 4 часа смесь концентрировали *in vacuo*, растворяли в $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1) и сушили замораживанием. Неочищенный продукт использовали для следующей реакции.
- Получение N-((диметиламино)метилен)-2,2-дифторацетамида:**
- 20 Суспензию 2,2-дифторацетамида (5,0 г, 52,6 ммоль) и *N,N*-диметилформамид-диметилацетата (9,4 г, 78,9 ммоль) в толуоле перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь становилась однородной, и ее концентрировали *in vacuo*. Остаток выпаривали совместно с толуолом для удаления побочного продукта MeOH
- 25 и не прореагировавшего диметилацетата. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией, пропуская через короткий слой силикагеля (лишь для удаления полярных примесей, таких как не прореагировавший исходный диметилацетат), с получением продукта.
- 30 **Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата**



Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата**: (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамат получали способом получения (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата.

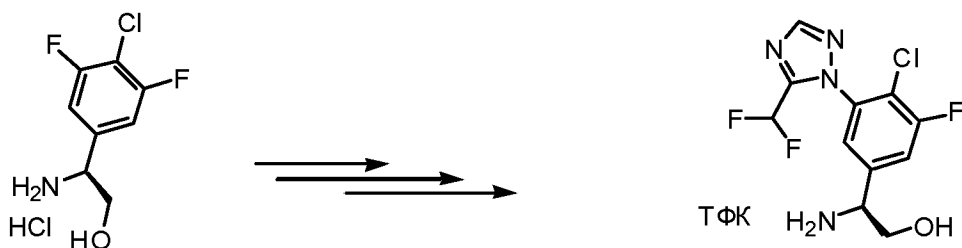
Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамата, соли с ТФК**



Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамата, соли с ТФК**:

(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамат, соль с ТФК, получали способом получения **примера 67**, за исключением того, что использовали (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин вместо 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

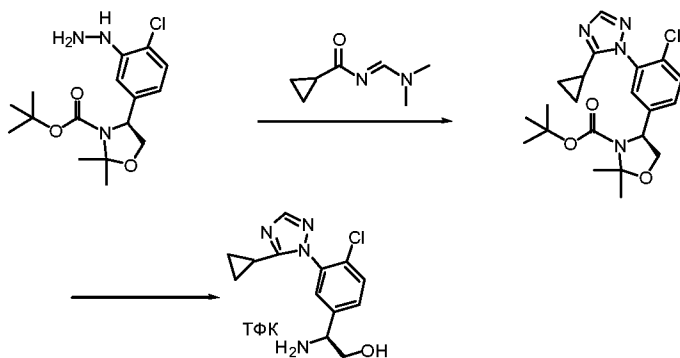
Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ола, соли с ТФК**



Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ола, соли с ТФК**: (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-фторфенил)этан-1-ол, соль с ТФК,
 5 получали способом получения (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола, соли с ТФК, за исключением того, что использовали (S)-2-амино-2-(4-хлор-3,5-дифторфенил)этан-1-ола гидрохлорид вместо (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-фторфенил)этан-1-ола гидрохлорида.

10

Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола**



Получение **трет-бутил-(S)-4-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2,2-диметилорсазолидин-3-карбоксилата**: К раствору трет-бутил-(S)-4-(4-хлор-3-гидразинилфенил)-2,2-диметилорсазолидин-3-карбоксилата (100 мг, 0,29 ммоль) в уксусной
 15 кислоте (2,0 мл) добавляли N-диметиламино)метил)циклопропанкарбоксамид (246 мг, 1,76 ммоль).

20 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи; реакционную смесь разбавляли толуолом и концентрировали. Затем

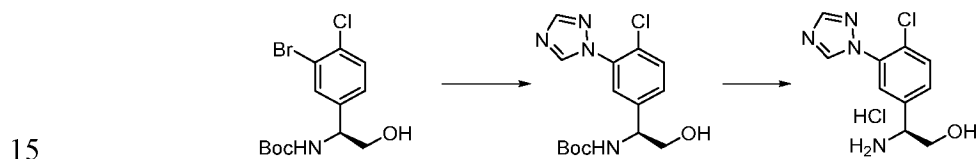
остаток гасили, добавляя насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и экстрагировали EtOAc . Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле

5 (EtOAc/гексаны) с получением продукта (115 мг, 93%).

Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола**: (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-циклопропил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ол получали способом получения (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола, исходя

10 из трет-бутил-(S)-4-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата.

Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида



Получение **трет-бутил-(S)-1-(4-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата**: Очищенную продуванием смесь бис(дибензилиденацетон)палладия (0) (32,8 мг, 0,06 ммоль) и 2-ди-трет-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (65,81

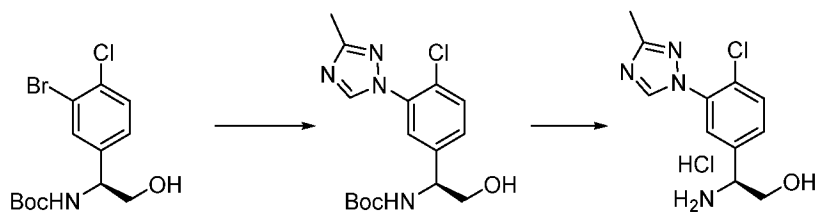
20 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (1 мл) перемешивали при 120 °C менее 5 минут. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор активированного катализатора добавляли к очищенной продуванием смеси трет-бутил-(S)-1-(3-бром-4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (200 мг, 0,57 ммоль), 1,2,4-триазола (49 мг, 0,71 ммоль) и карбоната цезия (372 мг,

25 1,14 ммоль) в диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита, и концентрировали фильтрат. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле to (EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида**: К раствору *трет*-бутил-(S)-(1-(4-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (140 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли хлористоводородную кислоту в диоксане (4 М, 0,62 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли толуолом и концентрировали. Указанную последовательность повторяли дважды с получением неочищенной аммониевой соли, которую использовали далее без дополнительной очистки.

10

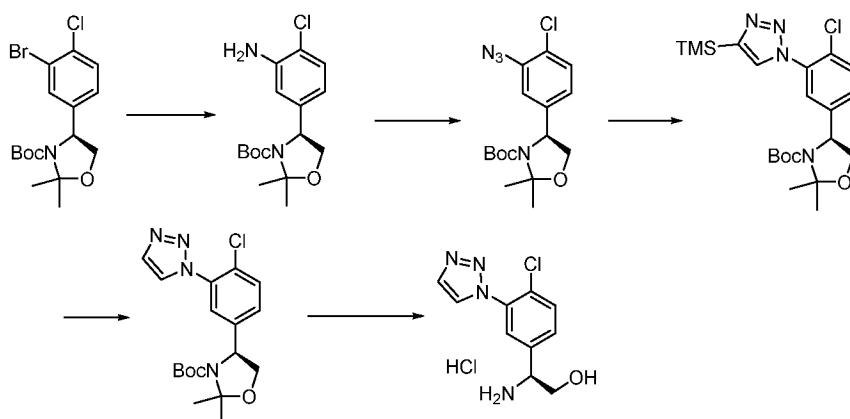
Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида**



Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-**

15 **ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида**: (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорид получали способом, использованным для получения (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида.

20 **Получение (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида**



Получение *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-амино-4-хлорфенил)-2,2-

диметилоксазолидин-3-карбоксилата: Очищенный продуванием раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-бром-4-хлорфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-

- 5 карбоксилата (200 мг, 0,51 ммоль), азидата натрия (67 мг, 1,02 ммоль), йодида меди (I) (97 мг, 0,51 ммоль), транс-*N,N'*-диметил-1,2-циклогександиамина (0,08 мл, 0,51 ммоль) и (+)-L-аскорбата натрия (206 мг, 1,02 ммоль) в этаноле (4 мл) и воде (1,5 мл) перемешивали в течение 12 часов при 90 °С.

- Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали
10 через слой целита. Органический слой из фильтрата отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли, сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

- 15 Получение *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-азидо-4-хлорфенил)-2,2-

диметилоксазолидин-3-карбоксилата: К раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-амино-4-хлорфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата в ацетонитриле (5,0 мл) и ТГФ (2,5 мл) добавляли азидотриметилсилан (0,11 мл, 0,84 ммоль) и *трет*-бутилнитрит (0,13 мл, 1,11 ммоль) при 0 °С.

- 20 Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

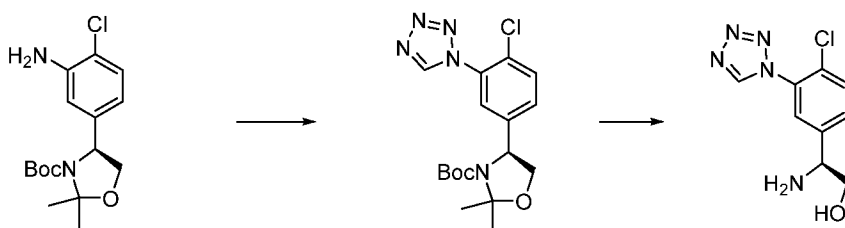
Получение *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата: К

раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-азидо-4-хлорфенил)-2,2-диметил оксазолидин-3-карбоксилата (95 мг, 0,27 ммоль) в толуоле (2,7 мл) добавляли триметилсилилацетилен (0,080 мл, 0,54 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 1 часа. Неочищенную смесь напрямую
5 очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-2,2-диметил оксазолидин-3-карбоксилата**: К раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)-2,2-
10 диметил оксазолидин-3-карбоксилата (90 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) добавляли раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (1 М, 0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой
15 EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **(*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида**: К раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,3-
20 триазол-1-ил)фенил)-2,2-диметил оксазолидин-3-карбоксилата (80 мг, 0,21 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты в диоксане (4 М, 0,21 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем разбавляли толуолом и
25 концентрировали. Указанную последовательность повторяли дважды с получением продукта с достаточной чистотой для дальнейшего использования.

Получение (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1*H*-тетразол-1-ил)фенил)этан-1-ола



Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1*H*-тетразол-1-ил)фенил)-2,2-**

диметилноксазолидин-3-карбоксилата: К раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-

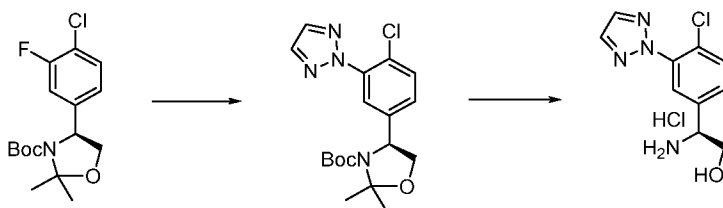
- 5 амино-4-хлорфенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (150 мг, 0,46 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) последовательно добавляли триметилортоформиат (0,15 мл, 1,4 ммоль) и азид натрия (90 мг, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли толуолом и затем концентрировали *in vacuo*. Указанную последовательность повторяли дважды. Остаток
- 10 разделяли между насыщенным раствором NaHCO_3 и EtOAc . Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc /гексаны) с
- 15 получением продукта.

Получение **(*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1*H*-тетразол-1-ил)фенил)этан-1-ола:**

- К раствору *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1*H*-тетразол-1-ил)фенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (150 мг, 0,39 ммоль) (80 мг, 0,21 ммоль) в диоксане (4,0 мл) добавляли раствор хлористоводородной кислоты
- 20 в диоксане (4 М, 0,79 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем разбавляли толуолом и концентрировали. Указанную последовательность повторяли дважды с получением продукта с достаточной чистотой для дальнейшего использования.

25

Получение (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(2*H*-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида



Получение **трет-бутил-(S)-4-(4-хлор-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)-**

2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата: К раствору трет-бутил-(S)-4-(4-

хлор-3-фторфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (60 мг, 0,18

5 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли 1H-1,2,3-триазол (62,8 мг, 0,91 ммоль) и

карбонат цезия (296 мг, 0,91 ммоль). Реакционную смесь дегазировали

азотом и нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Смесь обрабатывали

водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали водой и

затем насыщенным солевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали

10 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на

силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением продукта (22 мг, 32%).

Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(2H-1,2,3-триазол-2-ил)фенил)этан-1-**

ола гидрохлорида: К раствору трет-бутил-(S)-4-(4-хлор-3-(2H-1,2,3-

триазол-2-ил)фенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (22 мг, 0,06

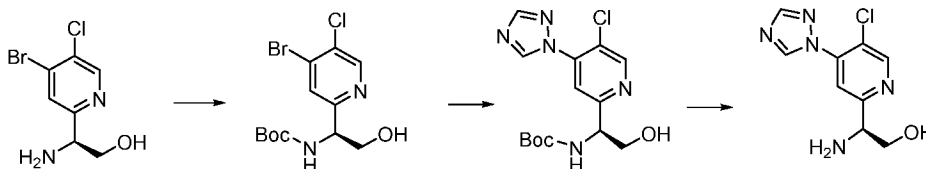
15 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли раствор хлороводорода в диоксане (4,0

M, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Затем

реакционную смесь концентрировали с получением твердого вещества,

которое напрямую использовали на следующей стадии.

20 **Получение (S)-2-амино-2-(5-хлор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-2-ил)этан-1-ола**



Получение **трет-бутил-(S)-1-(4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)-2-**

гидроксиэтил)карбамата: К раствору (S)-2-амино-2-(4-бром-5-

25 хлорпиридин-2-ил)этан-1-ола (3,0 г, 0,012 моль) в ТГФ (5 мл) и воде (0,5 мл)

добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (3,29 мл, 0,014 моль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (6,23 мл, 0,036 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Неочищенную смесь обрабатывали этилацетатом и водой. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали

5 сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение *трет*-бутил-(*S*)-(1-(5-хлор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата: К смеси *трет*-бутил-(*S*)-(1-(4-бром-5-

10 хлорпиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата (0,2 г, 0,57 ммоль), 1,2,4-триазола (0,08 г, 1,14 ммоль) и карбоната цезия (0,15 г, 0,42 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли раствор бис(дибензилиденацетон)палладия (0) (0,03 г, 0,052 ммоль) и 2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (0,07 г, 0,145 ммоль) в диоксане (2 мл),

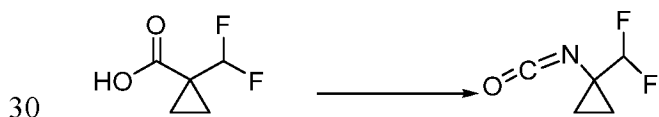
15 который предварительно нагревали при 120 °С в течение 3 минут. Затем реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение ночи. Смесь обрабатывали этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент

20 EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение (*S*)-2-амино-2-(5-хлор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-2-ил)этан-1-ола: К раствору *трет*-бутил-(*S*)-(1-(5-хлор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пиридин-2-ил)-2-гидроксиэтил)карбамата (25 мг, 0,075 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли раствор хлороводорода в диоксане (4,0 М, 1 мл).

25 Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Затем реакционную смесь концентрировали с получением продукта, который напрямую использовали для следующей стадии.

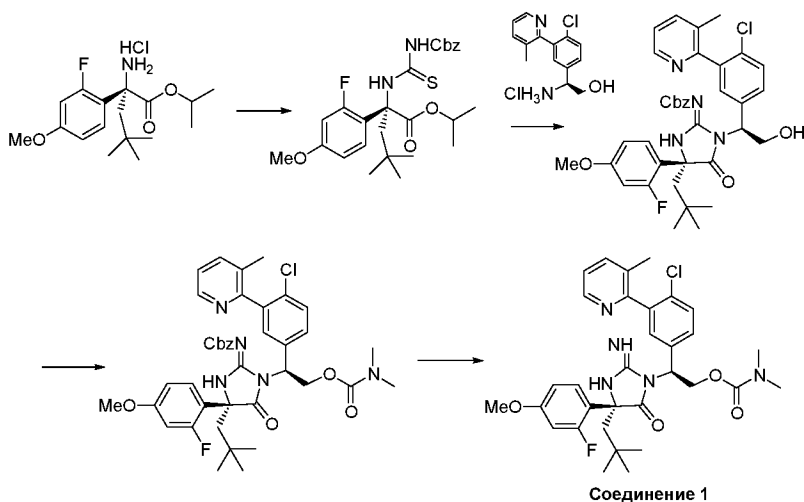
Получение 1-(дифторметил)-1-изоцианатопропана



В 3-горлую круглодонную колбу объемом 2000 мл, продутую и выдержанную в инертной атмосфере азота, помещали раствор 1-(дифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (36 г, 265 ммоль) в толуоле (1000 мл), DPPA (76,4 г, 278 ммоль) и ТЭА (29,4 г, 291 ммоль).

- 5 Смесь перемешивали в течение 3 часов при 100 °С на масляной бане. Неочищенный продукт очищали атмосферной перегонкой и собирали фракцию при 110 °С. Фракции, содержащие требуемый продукт, собирали и использовали для следующей стадии.

10 Пример 1: Получение соединения 1



Получение **изопропил-изопропил-(R)-2-(3-**

((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)-4,4-

диметилпентаноата: К двухфазному раствору изопропил-(R)-2-амино-2-(2-

- 15 фтор-4-метоксифенил)-4,4-диметилпентаноата гидрохлорида (0,5 г, 1,44 ммоль) в EtOAc (4 мл) и насыщенном растворе бикарбоната натрия (3 мл) добавляли O-бензилкарбонизотиоцианатидат (0,28 г, 1,44 ммоль, полученный способом, описанным в публикации Journal of Medicinal Chemistry, 56(2), 451-459; 2013). Реакционную смесь перемешивали в
- 20 течение 30 минут. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали

in vacuo. Остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(2-фтор-4-метоксифенил)-4-неопентил-5-**

- 5 **оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: К раствору изопропил-((*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(2-фтор-4-метоксифенил)-4,4-диметилпентаноата (0,08 г, 0,17 ммоль), (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида (0,05 г, 0,17 ммоль) и *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорида (0,05 г, 0,25 ммоль) (EDCI) в ДМФА (1,0 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,15 мл, 0,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора
- 10 хлорида аммония и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали 10% раствором хлорида лития (водн.) и затем насыщенным соевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 15

Получение **(*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(2-фтор-4-**

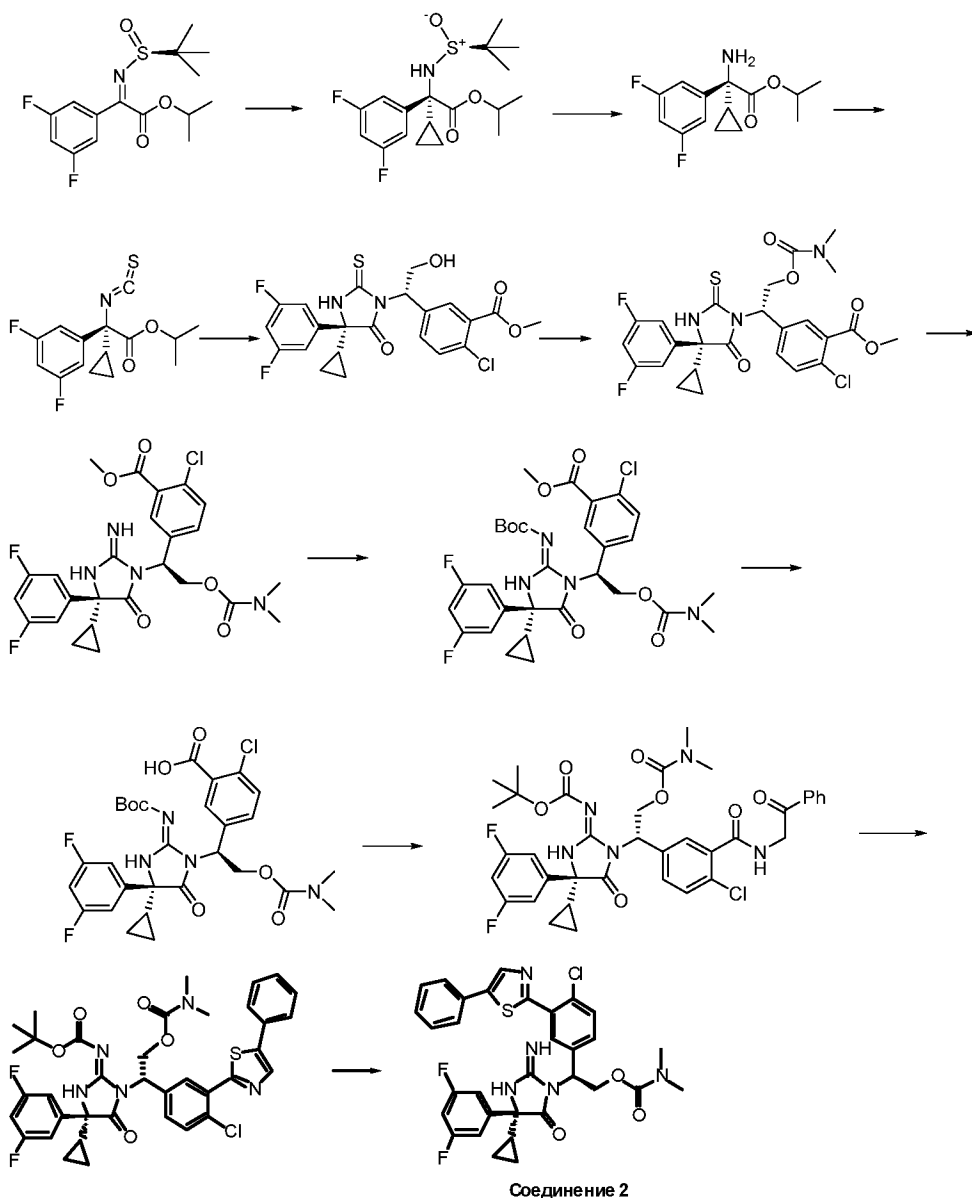
- 20 **метоксифенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этилдиметилкарбамата**: К раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(2-фтор-4-метоксифенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (23 мг, 0,03 ммоль) в дихлорметане (0,3 мл) добавляли
- 25 1,1'-карбонилдиимидазол (8,3 мг, 0,05 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,01 мл, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем в реакционную смесь добавляли диметиламин в ТГФ (2 М, 0,14 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили добавлением
- 30 насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным

солевым раствором, сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение соединения **1**: К раствору (*S*)-2-((*R*)-2-

- 5 (((бензилокси)карбонил)имино)-4-(2-фтор-4-метоксифенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этилдиметилкарбамата (23 мг, 0,03 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) (помещенному на водяную баню для предотвращения экзотермы) добавляли йодтриметилсилан (0,01 мл, 0,06 ммоль). Реакционную смесь
- 10 перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали.
- 15 Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/(3:1 CH_2Cl_2 /гексаны)) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. для $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{ClFN}_5\text{O}_4$: 610,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; найдено: 610,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,50 – 8,24 (м, 1H), 7,85 – 7,64 (м, 1H), 7,62 – 7,43 (м, 2H), 7,38 (дд, $J = 7,8, 4,8$ Гц, 2H), 7,22 – 6,99 (м, 1H), 6,72 – 6,53 (м, 1H),
- 20 6,54 – 6,32 (м, 1H), 5,63 – 5,42 (м, 1H), 5,20 – 4,96 (м, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,74 (д, $J = 1,1$ Гц, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,19 (т, $J = 16,7$ Гц, 1H), 2,10 – 1,87 (м, 4H), 0,95 (с, 9H).

Пример 2: Получение соединения **2**



Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-циклопропил-2-(3,5-**

- 5 **дифторфенил)ацетата**: Изопропил-(*R*)-2-амино-2-циклопропил-2-(3,5-дифторфенил)ацетат получали способом получения изопропил-(*R*)-2-амино-2-(2-фтор-4-метоксифенил)-4,4-диметилпентаноаа, за исключением того, что использовали доступный в продаже циклопропилмагнийбромид вместо *нео*-пентилмагнийбромида.
- 10 Получение **метилизопропил-(*R*)-2-циклопропил-2-(3,5-дифторфенил)-2-изотиоцианатоацетата**: К двухфазному раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-циклопропил-2-(3,5-дифторфенил)ацетата (1,52 г, 3,97 ммоль) в этилацетате

(60 мл) и насыщенном растворе NaHCO_3 (60 мл) добавляли тиофосген (0,91 мл, 0,012 моль) при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Затем разделяли

- 5 два слоя и сушили органическую фазу над сульфатом натрия, и
фильтровали. Фильтрат концентрировали и использовали на следующей
стадии без дополнительной очистки.

Получение **метил-2-хлор-5-((*S*)-1-((*R*)-4-циклопропил-4-(3,5-
дифторфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-**

- 10 **гидроксиэтил)бензоата**: Смесь метилизопропил-(*R*)-2-циклопропил-2-(3,5-
дифторфенил)-2-изотиоцианатоацетата (1,24 г, 3,97 ммоль), метил-(*S*)-5-(1-
амино-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоата гидрохлорида (1,37 г, 5,16 ммоль),
N,N-диизопропилэтиламина (3,45 мл, 19,8 ммоль) в 1-метил-2-
пирролидиноне (8 мл) нагревали при 95 °С в течение 1 часа. Реакционную
смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт
15 промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали. Остаток
очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент
EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **метил-2-хлор-5-((*S*)-1-((*R*)-4-циклопропил-4-(3,5-
дифторфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-**

- 20 **((диметилкарбамоил)окси)этил)бензоата**: К раствору метил-2-хлор-5-((*S*)-
1-((*R*)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-
ил)-2-гидроксиэтил)бензоата (1,82 г, 3,78 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли
N,N-диизопропилэтиламин (1,61 мл, 9,26 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол
(1,05 г, 6,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
25 температуре в течение 15 минут. Затем к смеси добавляли диметиламин в
ТГФ (2 М, 9,46 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и
промывали водой, а затем насыщенным соевым раствором. Органическую
фазу концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной
30 хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с
получением продукта.

Получение метил-2-хлор-5-((*S*)-1-((*R*)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-2-имино-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-

((диметилкарбамоил)окси)этил)бензоата: К раствору метил-2-хлор-5-((*S*)-1-((*R*)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-1-ил)-2-((диметилкарбамоил)окси)этил)бензоата (2,18 г, 3,95 ммоль) в метаноле (45 мл) добавляли водный раствор NH₄OH (13,8 мл, 0,12 моль) и *t*-BuOOH (75% в воде, 7,62 мл, 59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением продукта (1,05 г, 50%).

Получение метил-5-((*S*)-1-((*R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-

((диметилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензоата: К раствору метил-2-хлор-5-((*S*)-1-((*R*)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-2-имино-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-((диметилкарбамоил)окси)этил)бензоата (1,05 г, 1,96 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,9 мл, 3,93 ммоль) и триэтиламин (1,09 мл, 7,85 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение 5-((*S*)-1-((*R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-

((диметилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензойной кислоты: К раствору метил-5-((*S*)-1-((*R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-((диметилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензоата (1,0 г, 1,57 ммоль) в ТГФ (12 мл) и метаноле (5 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (2 М, 3,15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К полученной смеси добавляли 1 н. HCl, чтобы погасить реакцию. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в минимальном количестве смеси CH₃CN/вода (1:1) и лиофилизировали с

получением продукта.

Получение **(S)-2-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-((2-оксо-2-фенилэтил)карбамоил)фенил)этилдиметилкарбамата**: К раствору 5-((S)-

5 1-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-((диметилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензойной кислоты (40 мг, 0,064 ммоль) в ДХМ (1 мл) и ДМФА (1 мл) добавляли *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (23 мг, 0,097 моль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,02 мл, 10 0,097 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли 2-аминоацетофенона гидрохлорид (17 мг, 0,097 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь промывали насыщенным солевым раствором и экстрагировали 15 этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **(S)-2-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-фенилтиазол-2-ил)фенил)этилдиметилкарбамата**: К раствору (S)-2-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-((2-оксо-2-фенилэтил)карбамоил)фенил)этилдиметилкарбамата (20 мг, 0,027 ммоль) в 25 ТГФ (1 мл) добавляли реагент Лавессона (16 мг, 0,041 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

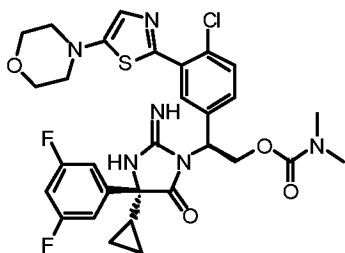
Получение соединения **2**: К раствору (S)-2-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-фенилтиазол-2-

ил)фенил)этилдиметилкарбамата (13 мг, 0,018 ммоль) в ДХМ (1.5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут.

Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток препаративной

- 5 ТСХ (элюируя смесью 80% этилацетата и 20% гексанов) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₂H₂₈ClF₂N₅O₃S: 636,2 [M+H]⁺; найдено: 636,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,16 (с, 1H), 8,14 – 8,10 (м, 1H), 7,73 – 7,68 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 – 7,43 (м, 4H), 7,42 – 7,37 (м, 1H), 7,20 – 7,13 (м, 2H), 6,84 (тт, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 5,57 (дд, J = 10,0, 4,8 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 11,2, 10,0 Гц, 1H), 4,78 (дд, J = 11,2, 4,9 Гц, 1H), 2,86 (д, J = 21,5 Гц, 6H), 1,72 – 1,57 (м, 1H), 0,55 (дтт, J = 21,8, 9,6, 4,4 Гц, 4H).
- 10

Пример 3: Получение соединения 3

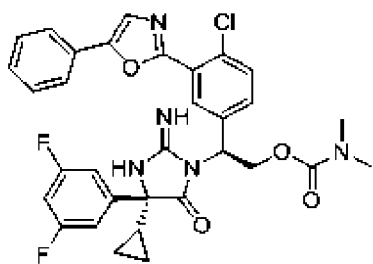


Соединение 3

- 15 **Соединение 3** получали способом получения **соединения 2**, за исключением того, что использовали 2-амино-1-морфолин-4-илэтанона гидрохлорид вместо 2-аминоацетофенона гидрохлорида. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₀H₃₁ClF₂N₆O₄S: 645,2 [M+H]⁺; найдено: 645,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,97 – 7,93 (м, 1H), 7,52 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 – 7,32 (м, 1H), 7,20 – 7,13 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,95 – 6,87 (м, 1H), 5,55 (дд, J = 10,0, 4,8 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 11,3, 10,1 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 11,3, 4,8 Гц, 1H), 3,89 – 3,81 (м, 4H), 3,24 – 3,17 (м, 4H), 2,85 (д, J = 22,0 Гц, 6H), 1,65 (тт, J = 8,3, 4,2 Гц, 1H), 0,63 – 0,45 (м, 4H).
- 20

25

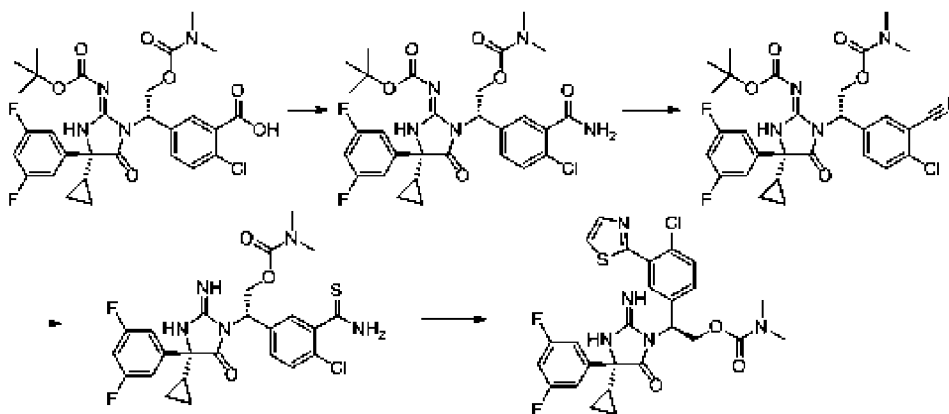
Пример 4: Получение соединения 4



Соединение 4

Соединение 4 получали способом получения соединения 2, за исключением того, что использовали (метоксикарбонилсульфамоил)триэтиламмония гидроксид (реагент Бургесса) и ДХЭ вместо реагента Лавессона и ТГФ, соответственно. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₂H₂₈ClF₂N₅O₄: 620,2 [M+H]⁺; найдено: 620,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,05 – 8,03 (м, 1H), 7,79 – 7,75 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 – 7,45 (м, 4H), 7,42 – 7,37 (м, 1H), 7,19 – 7,11 (м, 2H), 6,82 (т, J = 9,0 Гц, 1H), 5,56 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,77 (дд, J = 11,3, 4,9 Гц, 1H), 2,87 (д, J = 20,4 Гц, 6H), 1,66 (с, 1H), 0,67 – 0,46 (м, 4H).

Пример 5: Получение соединения 5



Соединение 5

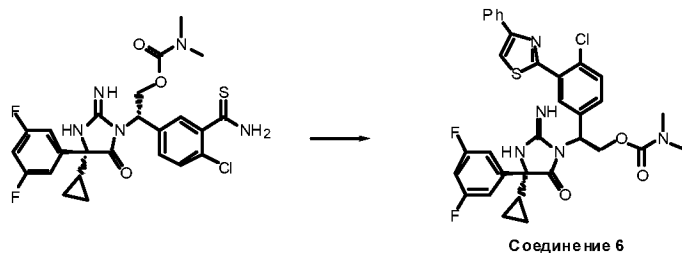
Получение (S)-2-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этилдиметилкарбамата: К раствору 5-((S)-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-((диметилкарбамоил)окси)этил)-2-

- хлорбензойной кислоты (20 мг, 0,032 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли N,N'-карбонилдиимидазол (5 мг, 0,032 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После этого через смесь пропускали газообразный аммиак в течение 15 минут и перемешивали
- 5 реакцию смесь в течение ночи. Затем смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 10 **Получение (S)-2-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-цианофенил)этилдиметилкарбамата:** К раствору (S)-2-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(3-карбамоил-4-
- 15 хлорфенил)этилдиметилкарбамата (20 мг, 0,032 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли триэтиламин (0,02 мл, 0,16 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (0,01 мл, 0,081 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100%
- 20 градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- Получение (S)-2-(3-карбамотионил-4-хлорфенил)-2-((R)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-2-имино-5-оксоимидазолидин-1-ил)этилдиметилкарбамата:** К раствору (S)-2-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-5-
- 25 оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-цианофенил)этилдиметилкарбамата (40 мг, 0,065 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли пентасульфид фосфора (59 мг, 0,027 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток препаративной ТСХ (элюируя смесью 20% гексанов - 80% этилацетата) с получением
- 30 продукта (27 мг, 76%).

Получение соединения **5**: К раствору (*S*)-2-(3-карбамотиоил-4-хлорфенил)-2-((*R*)-4-циклопропил-4-(3,5-дифторфенил)-2-имино-5-оксоимидазолидин-1-ил)этилдиметилкарбамата (14 мг, 0,026 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли хлорацетальдегид (0,006 мл, 0,039 ммоль). Реакционную смесь

- 5 перемешивали при 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток на препаративной ТСХ пластине (элюируя смесью 70% этилацетата и 30% гексанов) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): рассчитано для C₂₆H₂₄ClF₂N₅O₃S: 560,1 [M+H]⁺; найдено: 560,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,06 (с, 1H), 7,94 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,66 – 7,56 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,15 (тд, J = 8,5, 2,4 Гц, 2H), 4,79 – 4,61 (м, 1H), 3,31 (м, 3H), 2,86 (д, J = 26,2 Гц, 6H), 1,62 (с, 1H), 0,98 – 0,81 (м, 4H).
- 10

Пример 6: Получение соединения **6**

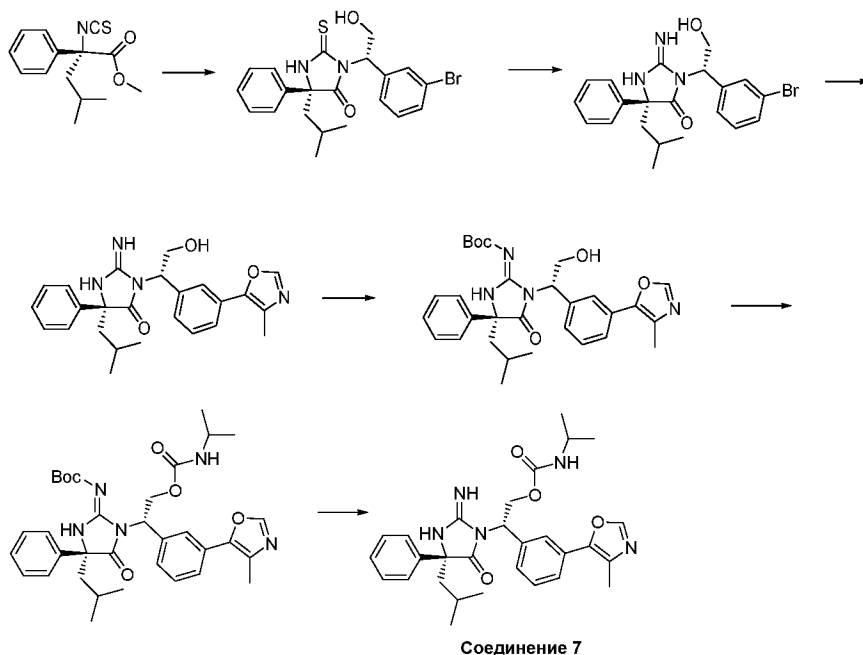


15

Соединение 6 получали способом получения **соединения 5**, за исключением того, что использовали 2-бромацетофенон вместо хлорацетальдегида.

- ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₂H₂₈ClF₂N₅O₃S: 636,2 [M+H]⁺; найдено: 636,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,35 (с, 1H), 8,03 – 7,95 (м, 3H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (тд, J = 7,8, 6,0 Гц, 3H), 7,38 – 7,33 (м, 1H), 7,18 – 7,11 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,57 (с, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,79 (дд, J = 11,2, 5,0 Гц, 1H), 2,85 (д, J = 31,2 Гц, 6H), 1,62 (с, 1H), 0,51 (с, 4H).
- 20

Пример 7: Получение соединения **7**



Получение **метил-(*R*)-2-изотиоцианато-4-метил-2-фенилпентаноата**:

Метил-(*R*)-2-изотиоцианато-4-метил-2-фенилпентаноат получали способом

- 5 получения метилизопропил-(*R*)-2-циклопропил-2-(3,5-дифторфенил)-2-изотиоцианатоацетата, описанным в **примере 2**.

Получение **(*R*)-3-((*S*)-1-(3-бромфенил)-2-гидроксиэтил)-5-изобутил-5-**

фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она: Смесь метил-(*R*)-2-изотиоцианато-4-

- 10 метил-2-фенилпентаноата (400 мг, 1,52 ммоль), (*S*)-2-амино-2-(3-бромфенил)этан-1-ола гидрохлорида (499 мг, 1,97 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (660 мкл, 3,8 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

- 15 Получение **(*R*)-3-((*S*)-1-(3-бромфенил)-2-гидроксиэтил)-2-имино-5-изобутил-5-фенилимидазолидин-4-она**: К раствору (*R*)-3-((*S*)-1-(3-бромфенил)-2-гидроксиэтил)-5-изобутил-5-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она (200 мг, 0,45 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли водный раствор NH_4OH (30%, 1,56 мл, 0,013 моль) и *t*-BuOOH (70% в воде, 0,86 мл, 6,7
- 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часа. Смесь концентрировали и очищали остаток обращенно-

фазовой ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта.

Получение **(R)-3-((S)-2-гидрокси-1-(3-(4-метилоксазол-5-ил)фенил)этил)-2-имино-5-изобутил-5-фенилимидазолидин-4-она**: Смесь (R)-3-((S)-1-(3-бромфенил)-2-гидроксиэтил)-2-имино-5-изобутил-5-фенилимидазолидин-4-она (56 мг, 0,13 ммоль), 4-метилоксазол-5-карбоновой кислоты (33 мг, 0,26 ммоль), карбоната цезия (63,6 мг, 0,2 ммоль), хлорида тетрабутиламмония (36 мг, 0,13 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия (0) (6,65 мг, 0,013 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре и продували аргоном в течение 10 минут. Затем реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 170 °С в течение 10 минут. К смеси добавляли EtOAc и воду. Органический слой фильтровали через короткий лой целита и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта.

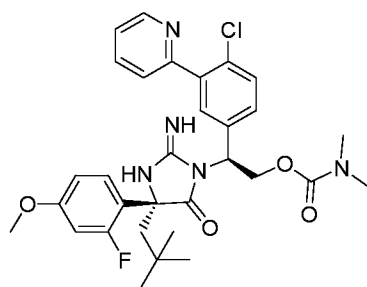
Получение **трет-бутил-((R)-1-((S)-2-гидрокси-1-(3-(4-метилоксазол-5-ил)фенил)этил)-4-изобутил-5-оксо-4-фенилимидазолидин-2-илиден)карбамата**: К раствору (R)-3-((S)-2-гидрокси-1-(3-(4-метилоксазол-5-ил)фенил)этил)-2-имино-5-изобутил-5-фенилимидазолидин-4-она (20 мг, 0,046 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,02 мл, 0,07 ммоль) и триэтиламин (0,02 мл, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **трет-бутил-((R)-4-изобутил-1-((S)-2-((изопропилкарбамоил)окси)-1-(3-(4-метилоксазол-5-ил)фенил)этил)-5-оксо-4-фенилимидазолидин-2-илиден)карбамата**: К раствору трет-бутил-((R)-1-((S)-2-гидрокси-1-(3-(4-метилоксазол-5-ил)фенил)этил)-4-изобутил-5-оксо-4-фенилимидазолидин-2-илиден)карбамата (31 мг, 0,058 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (14 мг, 0,087 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (20 мкл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем к смеси добавляли изопропиламин (0,02 мл, 0,29 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу концентрировали и напрямую использовали остаток на следующей стадии без очистки.

Получение соединения 7: Раствор *трет*-бутил-((*R*)-4-изобутил-1-((*S*)-2-((изопропилкарбамоил)окси)-1-(3-(4-метилоксазол-5-ил)фенил)этил)-5-оксо-4-фенилимидазолидин-2-илиден)карбамата (36 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и ТФК (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): рассчитано для C₂₉H₃₅N₅O₄: 518,3 [M+H]⁺; найдено: 518,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,90 (с, 1H), 7,65 – 7,29 (м, 8H), 7,28 – 7,21 (м, 1H), 5,68 (дд, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 4,89 (дд, J = 12,0, 8,3 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 12,0, 4,2 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 3,71-3,68 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,18 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 1,76 – 1,66 (м, 1H), 1,07 (дд, J = 10,4, 6,6 Гц, 6H), 0,91 (дд, J = 24,5, 6,6 Гц, 6H).

Пример 8: Получение соединения 8

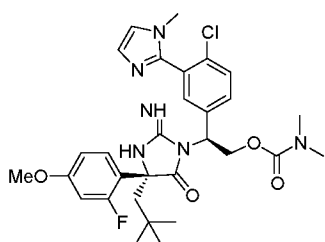


Соединение 8

Соединение 8 получали таким же способом, как соединение 1. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₁H₃₅ClFN₅O₄: 596,2 [M+H]⁺; найдено: 596,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,58 (дд, J = 5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,90 (тд, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,56 – 7,36 (м, 5H), 7,12 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 6,63 (дд, J = 14,2, 2,6 Гц, 1H), 6,47 (дд, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 5,56 (дд, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 5,09 (дд, J = 11,1, 9,7 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 11,1, 4,8 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,88 (с,

3H), 2,83 (с, 3H), 2,20 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,08 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 0,95 (с, 9H).

Пример 9: Получение соединения 9



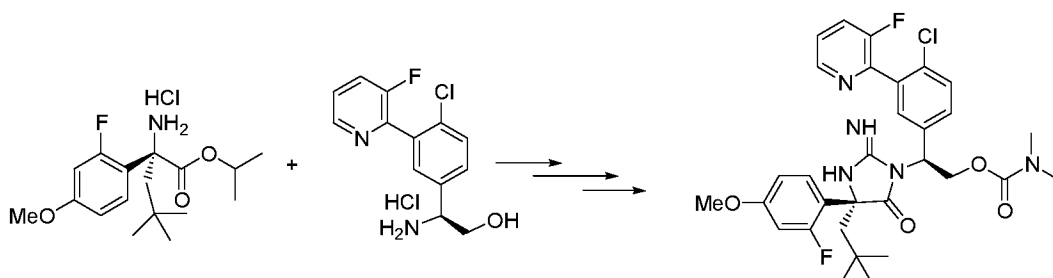
5

Соединение 9

Соединение 9 получали способом получения **соединения 1**, за исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорид вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z):

10 рассчитано для C₃₀H₃₆ClFN₆O₄: 599,2 [M+H]⁺; найдено: 599,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,73 (с, 1H), 7,59 – 7,46 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,14 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,65 (дд, J = 14,3, 2,6 Гц, 1H), 6,55 (дд, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 5,55 (дд, J = 9,7, 4,7 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 11,1, 4,7 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,85 (с, 3H),
15 2,24 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 2,10 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 0,97 (с, 9H).

Пример 10: Получение соединения 10



Соединение 10

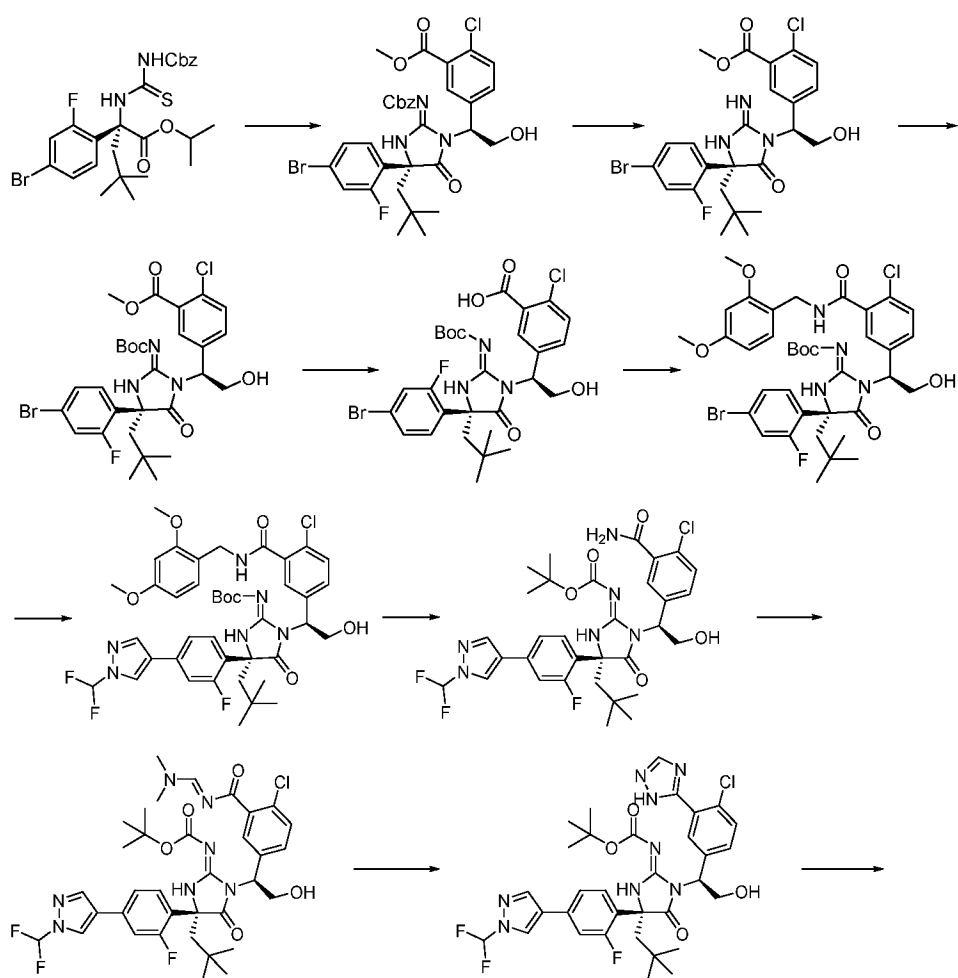
Соединение 10 получали способом получения **соединения 1**, за исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-фторпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорид вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида. ЖХМС-

20

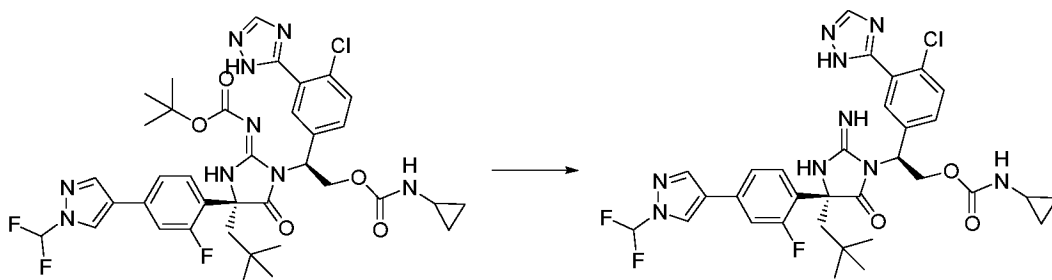
ИЭР+ (m/z): расч. для $C_{31}H_{34}ClF_2N_5O_4$: 614,2 $[M+H]^+$; найдено: 614,2 $[M+H]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,47 (дд, $J = 3,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,75 (тт, $J = 9,3, 1,0$ Гц, 1H), 7,65 – 7,50 (м, 3H), 7,37 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,73 – 6,55 (м, 2H), 5,66 (дд, $J = 9,8, 4,4$ Гц, 1H), 5,13 (дд, $J = 11,5, 9,8$ Гц, 1H), 4,80 (дд, $J = 11,5, 4,4$ Гц, 1H), 3,78 (д, $J = 0,7$ Гц, 3H), 2,93 – 2,88 (м, 6H), 2,35 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 2,26 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 1,00 (с, 9H).

Пример 11: Получение соединения 11



10



Соединение 11

Получение метил-5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-бром-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоата: метил-5-((*S*)-1-((*R*)-2-

- 5 (((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-бром-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоат получали способом получения бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(2-фтор-4-метоксифенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата в **примере 1**, за исключением того, что использовали метил-5-(1-амино-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоата гидрохлорид вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида.

Получение метил-5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-имино-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоата:

- 15 К раствору метил-5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-бром-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоата (1,51 г, 2,19 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли йодтриметилсилан (0,57 мл, 4,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней с получением триметилсилил-защищенного продукта, метил-5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-имино-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-((триметилсилил)окси)этил)-2-хлорбензоата. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали.
- 25 Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100%

градиент EtOAc/гексаны), во время очистки удаляли триметилсилильную группу с получением продукта.

Получение метил-5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-((*трет*-

- 5 **бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоата**: Реакционную смесь метил-5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-имино-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоата (1,0 г, 2,0 ммоль), *ди-трет*-бутилдикарбоната (0,47 г, 2,0 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,57 мл, 0,01 моль) в ТГФ (13 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.
- 10 Реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 15 Получение 5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензойной кислоты: К раствору метил-5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоата (320 мг, 0,49
- 20 ммоль) в диоксане (2,5 мл) и воде (2,5 мл) добавляли раствор гидроксида лития (2 М, 1,22 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили добавлением 2 М раствора хлороводорода и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток использовали
- 25 для следующей реакции без дополнительной очистки.
- Получение *трет*-бутил-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-((2,4-диметоксибензил)карбамоил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: К раствору 5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-
- 30 оксоимидазолидин-1-ил)-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензойной кислоты (330 мг, 0,51 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,9 мл,

5,15 ммоль), затем добавляли 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат (HATU) (392 мг, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем к смеси добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (0,39 мл, 2,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение получаса. Реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение ***трет*-бутил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-((2,4-диметоксибензил)карбамоил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: Реакционную смесь трет-бутил-((R)-4-(4-бром-2-фторфенил)-1-((S)-1-(4-хлор-3-((2,4-диметоксибензил)карбамоил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (375 мг, 0,47 ммоль), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,23 мл, 0,86 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (55 мг, 0,05 ммоль) и карбоната калия (197 мг, 1,42 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 85 °C в течение 40 минут. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение ***трет*-бутил-((R)-1-((S)-1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: Раствор *трет*-бутил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-((2,4-диметоксибензил)карбамоил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (15 мг, 0,18 ммоль) в

- ацетонитриле (3 мл) обрабатывали H₂O (3 мл) и сульфатом аммония-церия (220 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 2 часов. К смеси добавляли дополнительное количество дигидрата аммония-церия (220 мг, 0,35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 10 Получение *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(((диметиламино)метил)карбамоил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: Раствор *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (3 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) обрабатывали реактивом Бредерека (15 мкл, 0,22 ммоль) при 70 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и напрямую использовали для следующей реакции.
- 15 20 Получение *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: К раствору *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(((диметиламино)метил)карбамоил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата, полученному на предыдущей стадии, последовательно добавляли уксусную кислоту (47 мг, 0,79 ммоль) и моногидрат гидразина (15,3 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили до pH=8 насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали разбавленным
- 25 30

водным раствором HCl, сушили над (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток напрямую использовали для следующей реакции.

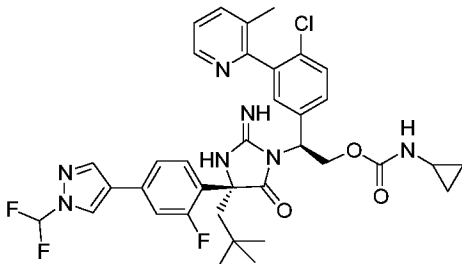
Получение *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-

- 5 (дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: Остаток *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата с предыдущей стадии растворяли в ДХМ (1 мл). Добавляли основание Хюнига (33 мг, 0,26 ммоль) и 1,1'-карбонилдимидазол (20 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение получаса. Затем к смеси добавляли циклопропиламин (24,7 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (5 мл) и промывали разбавленным водным раствором HCl. Органическую фазу отделяли, концентрировали и напрямую использовали остаток для следующей реакции.
- 10
- 15

Получение соединения **11**: К раствору *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата с предыдущей стадии в ДХМ (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут.

- Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (элюируя смесью ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% ТФК) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₂H₃₃ClF₃N₉O₃: 684,2 [M+H]⁺; найдено: 684,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 11,91 (с, широкий, 1H), 8,32 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,89 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,60 – 7,14 (м, 8H), 5,92 – 5,84 (м, широкий, 1H), 5,51 – 5,41 (м, широкий, 1H), 5,01 – 4,92 (м, 1H), 4,72 – 4,62 (м, широкий, 1H), 2,41 – 2,20 (м, 2H), 0,97 (с, 9H), 0,61 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 0,42 (д, J = 3,6 Гц, 2H).
- 25
- 30

Пример 12: Получение соединения 12



Соединение 12

- Получение **бензил-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: К раствору изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-бром-2-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата (0,33 г, 0,60 ммоль), (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида (0,18 г, 0,60 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (0,23 г, 1,2 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,52 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при 65 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и EtOAc . Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc /гексаны) с получением продукта.
- Получение **бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: Очищенный продуванием аргона раствор бензил-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (75 мг, 0,1 ммоль), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (101 мг, 0,42 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (24 мг, 0,02 ммоль) и

карбоната калия (144 мг, 1,04 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта.

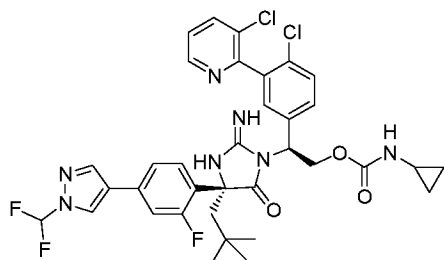
Получение **бензил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: К раствору бензил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (15 мг, 0,02 ммоль) в дихлорметане (0,50 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (6,4 мг, 0,04 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,017 мл, 0,099 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли циклопропиламин (0,011 мл, 0,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (дважды). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение соединения **12**: К раствору бензил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (15 мг, 0,02 ммоль) в дихлорметане (0,50 мл) добавляли йодтриметилсилан (0,005 мл, 0,04 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем

реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (дважды). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали колоночной

- 5 хроматографией на диоксиде кремния (0-10% MeOH/(3/1 CH₂Cl₂/гексаны)), затем обращенно-фазовой хроматографией (10-95% MeCN/H₂O, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. для C₃₆H₃₇ClF₃N₇O₃: 708,3 [M+H]⁺; найдено: 708,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,62 (дд, J = 22,9, 5,5 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 8,1 Гц, 0,5H), 8,20 (д, J = 8,0 Гц, 0,5H), 8,12 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,88 – 7,59 (м, 4H), 7,58 – 7,30 (м, 5H), 5,87 – 5,59 (м, 1H), 5,14 (дт, J = 29,7, 10,5 Гц, 1H), 4,80 – 4,55 (м, 1H), 2,58 – 2,45 (м, 1H), 2,46 – 2,28 (м, 2H), 2,20 – 2,05 (м, 3H), 2,04 – 1,91 (м, 1H), 1,02 (с, 9H), 0,74 – 0,60 (м, 2H), 0,57 – 0,39 (м, 2H).
- 10

15 Пример 13: Получение соединения 13

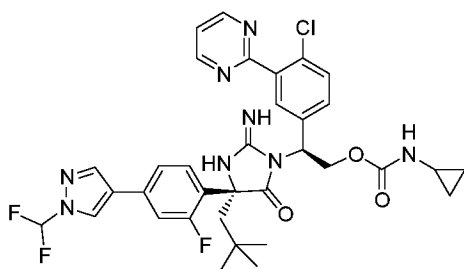


Соединение 13

- Получение (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-хлорпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорид: (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-хлорпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ол гидрохлорид получали способом получения (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида, за исключением того, что использовали 3-хлор-2-(трибутилстаннил)пиридин вместо 3-метил-2-(трибутилстаннил)пиридина.
- 20
- Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(3-хлорпиридин-2-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(3-хлорпиридин-2-
- 25

- ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-
 пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-
 илиден)карбамат получали способом получения бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-
 3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-
 5 (1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-
 оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата, описанным в **примере 12**, за
 исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-
 хлорпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорид вместо (*S*)-2-амино-2-(4-
 хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида.
- 10 **Получение соединения 13:** К раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(3-
 хлорпиридин-2-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-
 (дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-
 оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (6 мг, 0,01 ммоль) в дихлорметане
 (0,5 мл), помещенному на ледяную баню, по каплям добавляли трибромид
 15 бора в ДХМ (1 М, 0,02 мл). Реакционную смесь перемешивали при
 комнатной температуре в течение 30 минут, гасили добавлением
 насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Слои разделяли и
 дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные
 органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили
 20 (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали
 колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с
 получением продукта. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₅H₃₄Cl₂F₃N₇O₃: 728,2
 [M+H]⁺; найдено: 728,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,55 (д, J =
 7,4 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,71 – 7,10 (м, 8H), 5,66 –
 25 5,39 (м, 1H), 5,07 (т, J = 10,5, 9,4 Гц, 1H), 4,74 – 4,64 (м, 0H), 2,47 (с, 1H), 2,23
 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,12 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 0,97 (с, 9H), 0,63 (с, 2H), 0,43 (с,
 2H).

Пример 14: Получение соединения 14

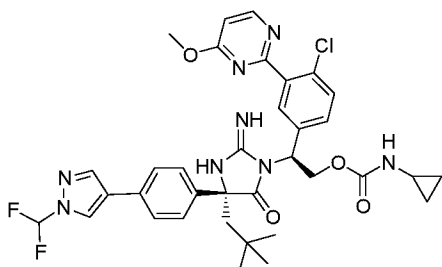


Соединение 14

Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(пириимидин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида**: (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(пириимидин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорид получали способом получения (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида, за исключением того, что использовали 2-(трибутилстаннил)пириимидин вместо 3-метил-2-(трибутилстаннил)пиридина.

Соединение 14 получали способом получения **соединения 13**, за исключением того, что использовали (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(пириимидин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорид вместо (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-хлорпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₄H₃₄ClF₃N₈O₃: 695,2 [M+H]⁺; найдено: 695,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,81 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 8,51 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 5,74 – 5,59 (м, 1H), 5,16 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,80 – 4,62 (м, 1H), 2,49 (д, J = 3,9 Гц, 1H), 2,39 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 2,32 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,03 (с, 9H), 0,75 – 0,61 (м, 2H), 0,46 (с, 2H).

Пример 15: Получение соединения 15



Соединение 15

Соединение 15 получали способом получения **соединения 13**, за исключением того, что использовали (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(4-

метоксипиримидин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорид вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-хлорпиримидин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида. ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): расч. для C₃₅H₃₇ClF₂N₈O₄: 707,3 [M+H]⁺; найдено: 707,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,45 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,57 – 7,45 (м, 6H), 7,42 (т, JHF = 59,9 Гц, 1H), 7,42 – 7,34 (м, 1H), 6,65 (д, J = 5,9 Гц, 1H), 5,84 – 5,76 (м, 1H), 5,49 – 5,38 (м, 1H), 4,91 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,67 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,35 – 2,11 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,65 – 0,52 (м, 2H), 0,44 – 0,36 (м, 2H).

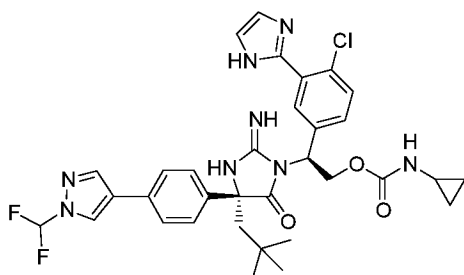
- Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата**: Очищенный продуванием аргона раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-бром-4-хлорфенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (0,99 г, 3,0 ммоль) в диоксане (16,0 мл) добавляли в колбу, содержащую ацетат калия (1,3 г, 13,3 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (200 мг, 0,27 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (1,3 г, 5,1 ммоль) в атмосфере аргона. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 минут, реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в насыщенный солевой раствор/EtOAc. Органическую фазу собирали, а водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4-метоксипиримидин-2-ил)фенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата**: Раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (100 мг, 0,15 ммоль), 2-хлор-4-метоксипиримидина (70 мг, 0,048 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (35 мг, 0,003 ммоль) и карбоната калия (100 мг, 0,072 ммоль) в диоксане (2,0 мл) и H₂O (0,5 мл) нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой и насыщенным соевым раствором, экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили (Na₂SO₄),

фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(4-метоксипиримидин-2-**

- 5 **ил)фенил)этан-1-ола**: *трет*-бутил-(S)-4-(4-хлор-3-(4-метоксипиримидин-2-ил)фенил)-2,2-диметил옥сазолидин-3-карбоксилат (123 мг, 0,029 ммоль) обрабатывали раствором HCl в диоксане (4,0 М, 2,0 мл) при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем добавляли H₂O (2,0 мл). Через 10 минут добавляли дополнительное количество H₂O и лиофилизировали
10 смесь, и использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Пример 16: Получение соединения 16



Соединение 16

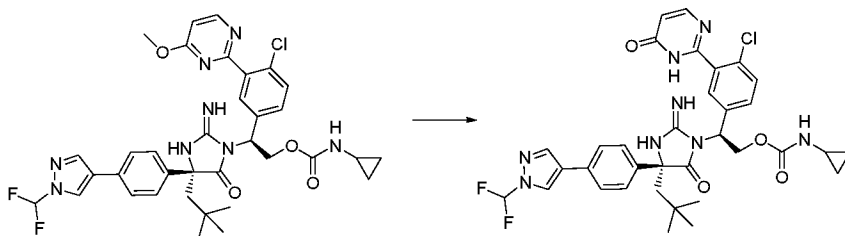
Получение **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1H-имидазол-2-ил)фенил)этан-1-ола**:

- 15 **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1H-имидазол-2-ил)фенил)этан-1-ол** получали способом получения **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(4-метоксипиримидин-2-ил)фенил)этан-1-ола**, описанным в **примере 15**, за исключением того, что использовали 2-йод-1H-имидазол вместо 2-хлор-4-метоксипиримидина.

Соединение 16 получали способом получения соединения 15, за

- 20 исключением того, что использовали **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1H-имидазол-2-ил)фенил)этан-1-ол** вместо **(S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(4-метоксипиримидин-2-ил)фенил)этан-1-ола**. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₃H₃₅ClF₂N₈O₃: 665,3 [M+H]⁺; найдено: 665,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,30 (с, 1H), 8,08 – 7,98 (м, 2H), 7,64 – 7,40 (м, 9H), 7,38 (т, JHF = 59,9 Гц, 1H), 5,94 – 5,86
25 (м, 1H), 5,65 – 5,52 (м, 1H), 4,99 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,61 – 4,53 (м, 1H), 2,31 – 2,15 (м, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,64 – 0,54 (м, 2H), 0,43 – 0,34 (м, 2H).

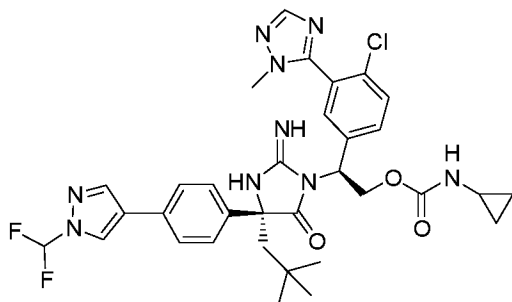
Пример 17: Получение соединения 17



Соединение 17

Получение соединения 17: Суспензию (*S*)-2-(4-хлор-3-(4-метоксипиримидин-2-ил)фенил)-2-((*R*)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-имино-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)этилциклопропилкарбамата, соли с ТФК (10 мг, 0,012 ммоль), в водном растворе HCl (1 М, 1,0 мл) и диоксане (0,1 мл) нагревали при 110 °С в течение 40 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли H₂O (0,5 мл) и ацетонитрил (1,5 мл). Полученный раствор очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): расч. для C₃₄H₃₅ClF₂N₈O₄: 693,3 [M+H]⁺; найдено: 693,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,32 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,86 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,64 – 7,19 (м, 9H), 6,19 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 5,87 – 5,77 (м, 1H), 5,49 – 5,39 (м, 1H), 4,88 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 2,35 – 2,12 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,64 – 0,54 (м, 2H), 0,45 – 0,35 (м, 2H).

Пример 18: Получение соединения 18



Соединение 18

Соединение 18 получали способом получения **соединения 12**, за

исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этан-1-ол вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида. ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*):

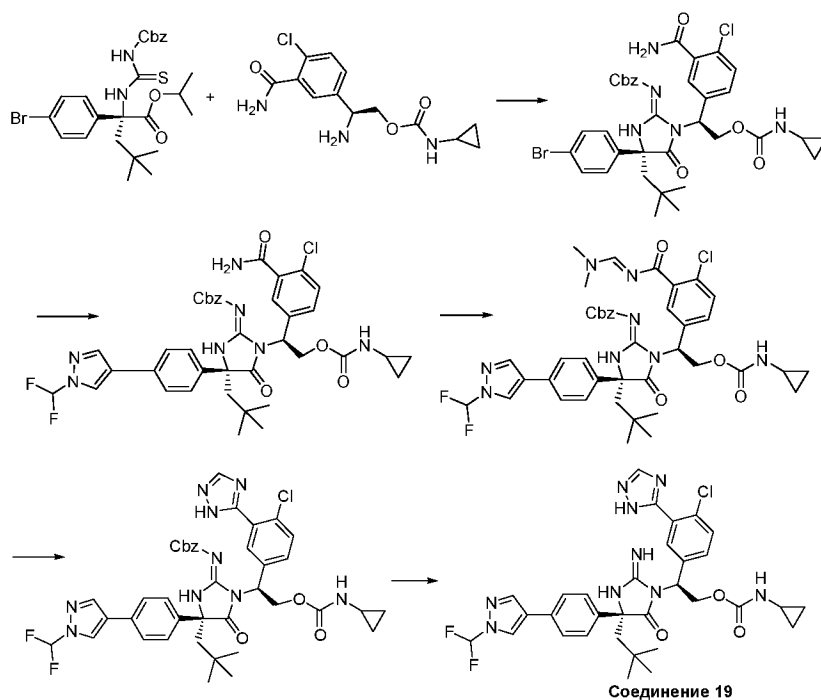
- 5 расч. для $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 680,3 $[M+H]^+$; найдено: 680,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,48 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,60 (дд, $J = 11,8, 8,5$ Гц, 3H), 7,52 (т, $J = 59,8$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 6,61$ Гц, 1H), 7,48 - 7,41 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 5,68 - 5,57 (м, 1H), 5,06 (дд, $J = 11,5, 9,4$ Гц, 1H), 4,90 - 4,60 (м, 1H), 2,50 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,14 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,01 (с, 9H),
- 10 0,67 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 0,46 (к, $J = 3,8$ Гц, 2H).

Получение (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-

ил)фенил)этан-1-ола: (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этан-1-ол получали способом получения (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(4-метоксипиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола, описанным в **примере 15**, за

- 15 исключением того, что использовали 5-бром-1-метил-1*H*-1,2,4-триазол вместо 2-хлор-4-метоксипиридина.

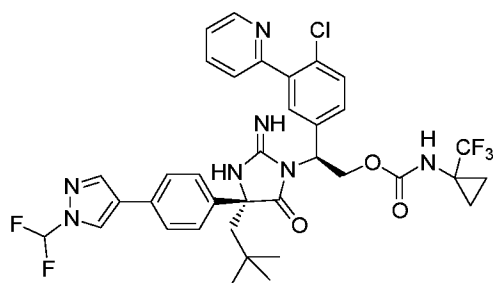
Пример 19: Получение соединения 19



- Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата:
- бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамат получали способом получения бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата,
- 10 описанным в **примере 12**, за исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этил циклопропилкарбамат вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида.
- Получение (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата: (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этилциклопропилкарбамат получали способом
- 20 получения трет-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата, описанным в **примере 11**, исходя из бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата.
- 25 Получение соединения **19**: К раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (88 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли трибромид бора в ДХМ (1 М, 1,0 мл) при 0 °С и перемешивали в течение 5 минут. Затем реакцию гасили добавлением метанола. Затем смесь
- 30

концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. для C₃₂H₃₄ClF₂N₉O₃: 666,2 [M+H]⁺; найдено: 666,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,30 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,79 - 7,20 (м, 9H), 5,82 - 5,73 (м, 1H), 5,49 - 5,39 (м, 1H), 4,92 (т, J = 10,7 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 11,4 Гц, 1H), 2,35 - 2,13 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,64 - 0,51 (м, 2H), 0,43 - 0,31 (м, 2H).

Пример 20: Получение соединения 20



Соединение 20

Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: К раствору изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиoureидо)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (36 мг, 0,063 ммоль) и (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида (18 мг, 0,063 ммоль) в ДМФА (0,6 мл) последовательно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,055 мл, 0,32 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (24 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония and EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали 10% LiCl, а затем насыщенным солевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и

концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-(((1-

- 5 (трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: 1-изоцианато-1-(трифторметил)циклопропан получали следующим способом: Смесь 1-трифторметилциклопропан-1-карбоновой кислоты (0,45 г, 2,89 ммоль), толуола (4,6 мл), дифенилфосфорилазида (0,84 г, 3,04 ммоль) и
- 10 триэтиламина (0,32 г, 3,82 ммоль) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-
- 15 5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (9 мг, 0,01 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл) последовательно добавляли раствор 1-изоцианато-1-(трифторметил)циклопропана в толуоле (0,65 М, 0,19 мл) и трет-бутоксид титана (IV) (0,02 мл). Реакционную смесь поддерживали при комнатной температуре в течение 90 минут. Реакционную смесь напрямую очищали
- 20 колоночной хроматографией на диоксиде кремния (0-100% EtOAc/гексан) с получением продукта.

Получение соединения **20**: К раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-

(пиридин-2-ил)фенил)-2-(((1-

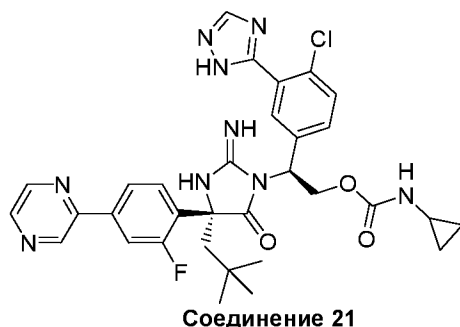
(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-

- 25 1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (10 мг, 0,01 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл) добавляли трибромид бора в ДХМ (1 М, 0,03 мл) при 0 °С. Реакционную смесь поддерживали при 0 °С в течение 60 минут. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc.

- 30 Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали

колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/(3:1 CH₂Cl₂/гексаны)) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. для C₃₆H₃₅ClF₅N₇O₃: 744,2 [M+H]⁺; найдено: 744,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,48 – 8,38 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,70 – 7,43 (м, 5H), 7,42 – 7,32 (м, 2H), 7,24 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,18 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,46 (дд, J = 9,1, 5,6 Гц, 1H), 5,15 – 5,02 (м, 1H), 4,63 (дд, J = 11,1, 5,5 Гц, 1H), 2,30 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,93 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,31 – 1,20 (м, 2H), 1,05 (с, 2H), 0,95 (с, 9H).

10 Пример 21: Получение соединения 21



Получение метил-5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-бром-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензоата: К раствору метил-5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-бром-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоата (1,39 г, 2,02 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (490 мг, 3,03 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,88 мл, 5,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли циклопропиламин (0,7 мл, 10 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H₂O, а затем насыщенным солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

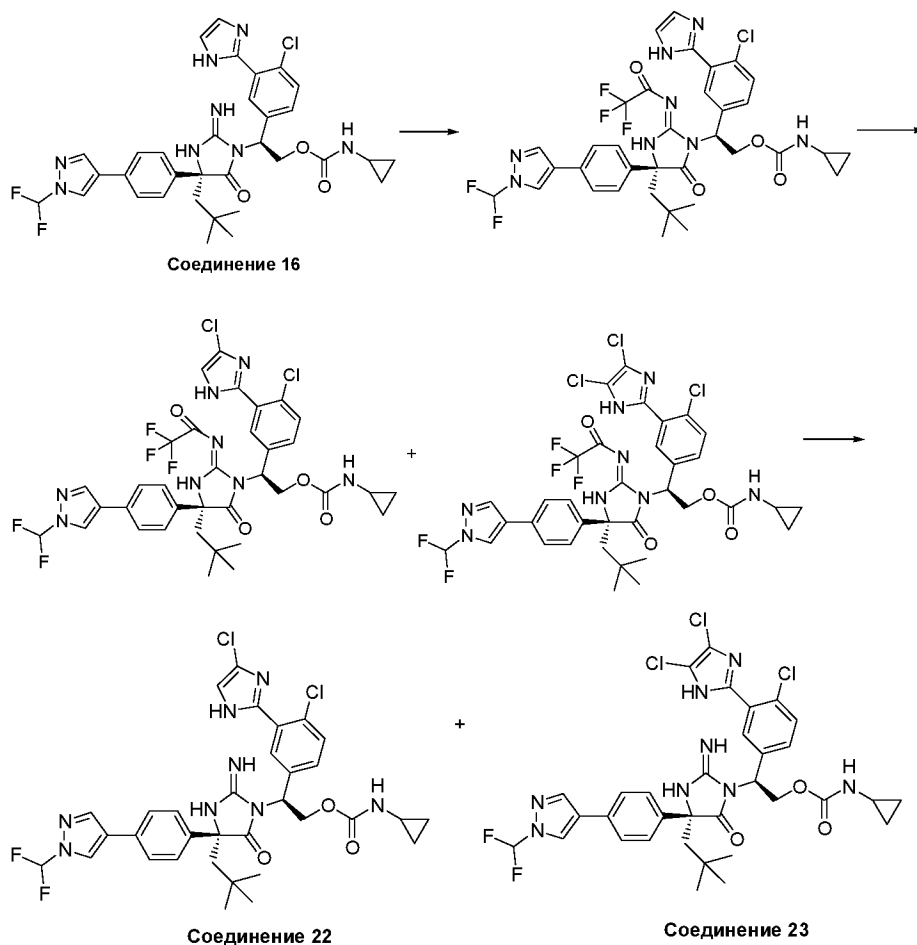
- Получение метил-5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-имино-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензоата: К раствору метил-5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-бром-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензоата (968 мг, 1,25 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли йодтриметилсилан (0,36 мл, 2,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали смесь EtOAc . Органический экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток напрямую использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.
- Получение метил-5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензоата: К перемешанной суспензии метил-5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-имино-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензоата (924 мг, 1,45 ммоль) в ТГФ (13 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (2,52 мл, 14,5 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (949 мг, 4,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc /гексаны) с получением продукта.
- Получение *трет*-бутил-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-1-((*S*)-1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: *трет*-бутил-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-1-((*S*)-1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-

- ((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамат получали способом получения *трет*-бутил-(*S*)-(1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)карбамата, описанным в **примере 19**, исходя из метил-5-((*S*)-1-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензоата.
- Получение (*S*)-2-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата: (*S*)-2-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил циклопропилкарбамат получали способом получения (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата, описанным в **примере 18**, исходя из трет-бутил-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-1-((*S*)-1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата.
- Получение (*S*)-2-((*R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-(2-фтор-4-(пиразин-2-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата: К раствору (*S*)-2-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата в диоксане (0,8 мл) добавляли 2-трибутилстаннилпиразин (38 мкл, 0,12 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (4,64 мг, 0,004 ммоль) и йодид меди (I) (0,76 мг, 0,004 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом и нагревали при 100 °С в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc, промывали водным раствором KF, а затем насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали in vacuo. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил/Н₂О, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта.

Затем получали **соединение 21** способом получения **соединения 8**, исходя из (S)-2-((R)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)имино)-4-(2-фтор-4-(пиразин-2-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил циклопропилкарбамата. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. для C₃₂H₃₄ClFN₉O₃: 646,2 [M+H]⁺; найдено: 646,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 9,18 – 9,09 (м, 1H), 8,75 – 8,66 (м, 1H), 8,59 (д, J=2,5, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,98 – 7,78 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,65 – 7,40 (м, 3H), 5,78 – 5,54 (м, 1H), 5,16 (т, J=10,3, 1H), 4,78 – 4,65 (м, 1H), 2,49 (дт, J=7,1, 3,4, 1H), 2,39 (д, J=6,5, 2H), 1,05 (с, 9H), 0,72 – 0,60 (м, 2H), 0,54 – 0,39 (м, 2H).

Пример 22: Получение соединения 22 и соединения 23



Получение **соединения 22** и **соединения 23**: К раствору **соединения 16**, соли с ТФК (5 мг, 0,0064 ммоль), в ДХМ (1,5 мл) добавляли 2,6-лутидин (20 мкл, 0,0064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. К смеси добавляли раствор

5 трифторуксусного ангидрида в ДХМ (0,14 М, 175 мкл, 0,016 ммоль), перемешивали при комнатной температуре с получением (*S*)-2-(4-хлор-3-(1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-2-((*R*)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксо-2-((2,2,2-

10 трифторацетил)имино)имидазолидин-1-ил)этилциклопропилкарбамата. К полученному раствору добавляли раствор Palau'Chlor в ДХМ (0,095 М, 100 мкл, 0,0095 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Затем к смеси добавляли дополнительное количество раствора Palau'chlor (35 мкл, 0,003 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре еще 1 час и получали смесь (*S*)-2-(4-хлор-3-(4-

15 хлор-1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-2-((*R*)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксо-2-((2,2,2-

трифторацетил)имино)имидазолидин-1-ил)этилциклопропилкарбамата и (*S*)-2-(4-хлор-3-(4,5-дихлор-1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-2-((*R*)-4-(4-(1-

20 (дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксо-2-((2,2,2-

трифторацетил)имино)имидазолидин-1-ил)этилциклопропилкарбамата. К полученной смеси добавляли циклопропиламин (20 мкл, 0,29 ммоль). Через 15 минут добавляли основание Хюнига (20 мкл, 0,11 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем к смеси добавляли MeOH (500 мкл) и перемешивали при

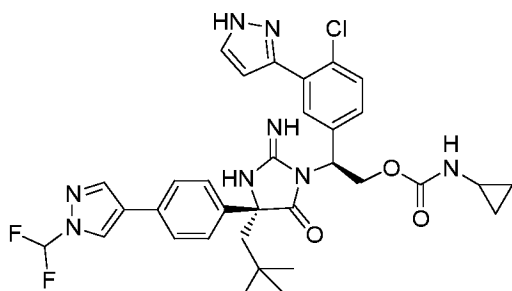
25 комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/H₂O, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением **соединения 22** и **соединения 23**. Для **соединения 22**: ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₃H₃₄Cl₂F₂N₈O₃: 699,2 [M+H]⁺; найдено: 699,2 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,29 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,52

30 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 (т, JHF = 60,2 Гц, 1H), 7,28 (д,

$J = 8,3$ Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,85 – 5,67 (м, 1H), 5,52 – 5,36 (м, 1H), 4,93 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,66-4,58 (м, 1H), 2,33 – 2,13 (м, 2H), 0,93 (с, 9H), 0,65 – 0,52 (м, 2H), 0,43 – 0,34 (м, 2H). Для **соединения 23**: ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. для $C_{33}H_{33}Cl_3F_2N_8O_3$: 733,2 $[M+H]^+$; найдено: 733,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,29 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,58 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,38 (т, $JHF = 60,0$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,85 – 5,77 (м, 1H), 5,51 – 5,37 (м, 1H), 4,92 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,67 – 4,57 (м, 1H), 2,33 – 2,11 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,66 – 0,53 (м, 2H), 0,44 – 0,33 (м, 3H).

10

Пример 23: Получение соединения 24



Соединение 24

Получение (*S*)-2-(4-хлор-3-(1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-2-((*R*)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксо-2-((2,2,2-трифторацетил)имино)имидазолидин-1-ил)этилциклопропилкарбамата: (*S*)-2-(4-хлор-3-(1*H*-имидазол-2-ил)фенил)-2-((*R*)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксо-2-((2,2,2-трифторацетил)имино)имидазолидин-1-ил)этилциклопропилкарбамат получали способом получения бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата, описанным в **примере 20**, за исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1*H*-пиразол-3-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорид вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида.

Соединение 24 получали способом получения **соединения 20**, исходя из бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-пиразол-3-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-

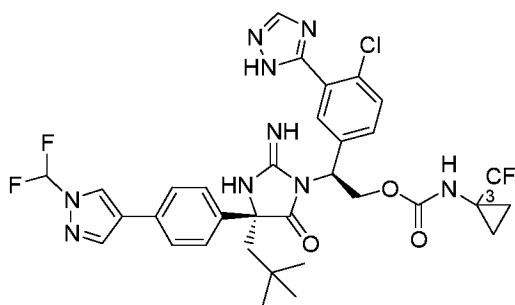
(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата. ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): расч. для $C_{33}H_{35}ClF_2N_8O_3$: 655,3 [M+H]⁺; найдено: 655,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,30 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,63 - 7,47 (м, 7H), 7,44 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,39 (т, *J*_{HF} = 60,0 Гц, 1H), 7,28 - 7,18 (м, 1H), 6,62 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 5,80 - 5,71 (м, 1H), 5,50 - 5,36 (м, 1H), 4,92 (т, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,68 - 4,58 (м, 1H), 2,36 - 2,10 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,64 - 0,47 (м, 2H), 0,43 - 0,29 (м, 2H).

Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1*H*-пиразол-3-ил)фенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата**: Смесь *трет*-бутил-(*S*)-4-(3-бром-4-хлорфенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата (0,19 г, 0,47 ммоль), пиразол-3-бороновой кислоты (0,27 г, 2,0 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,02 г, 0,023 ммоль) и карбоната калия (330 мг, 2,0 ммоль) в диоксане (2,5 мл) и воде (0,5 мл) нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли насыщенным солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3х).

Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **(*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1*H*-пиразол-3-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида**: (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1*H*-пиразол-3-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорид получали способом получения (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этан-1-ола, описанным в **примере 18**, исходя из *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1*H*-пиразол-3-ил)фенил)-2,2-диметилноксазолидин-3-карбоксилата.

Пример 24: Получение соединения 25



Соединение 25

Соединение 25 получали способом получения **соединения 19**, за

исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-

хлорфенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамат вместо (*S*)-2-

5 амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этилциклопропилкарбамата. ЖХМС-

ИЭР+ (*m/z*): расч. для $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 $[M+H]^+$; найдено: 734,5

$[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,38 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,74 – 7,23 (м, 7H), 5,46 (с, 1H), 5,05 (т, $J = 9,9$ Гц, 1H), 4,65 (дд, $J = 11,2$, 5,9 Гц, 1H), 2,28 (д, $J = 14,7$ Гц, 1H), 1,95 (д, $J = 14,6$ Гц, 1H), 1,19 (д, $J = 21,8$

10 Гц, 2H), 1,03 (с, 2H), 0,95 (с, 9H).

Получение (*S*)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этил-(1-

(трифторметил)циклопропил)карбамата: (*S*)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамат получали

способом получения (*S*)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-

15 хлорфенил)этилциклопропилкарбамата, описанным в **пример 19**, за

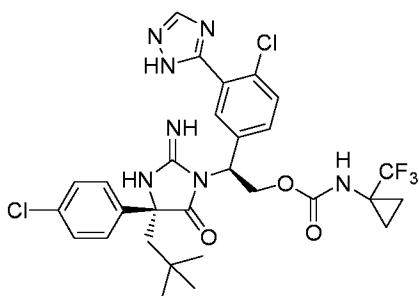
исключением того, что метил-(*S*)-5-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-

((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-2-хлорбензоат

получали с использованием 1-изоцианато-1-(трифторметил)циклопропана и трет-бутоксид титана (IV).

20

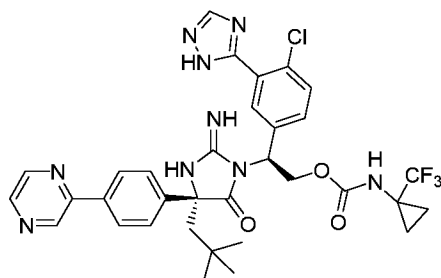
Пример 25: Получение соединения 26



Соединение 26

Соединение 26 получали способом получения **соединения 25**, исходя из изопропил-*(R)*-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилпентаноата, который получали способом получения изопропил-*(R)*-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): расч. для C₂₉H₃₀Cl₂F₃N₇O₃: 652,2 [M+H]⁺; найдено: 652,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,38 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,7 Гц, 4H), 7,38 – 7,27 (м, 1H), 7,20 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 5,60 – 5,32 (м, 1H), 5,04 (дд, J = 11,1, 8,9 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 11,1, 5,6 Гц, 1H), 2,23 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,90 (д, J = 14,5 Гц, 1H), 1,23 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 1,04 (с, 2H), 0,93 (с, 9H).

Пример 26: Получение соединения 27



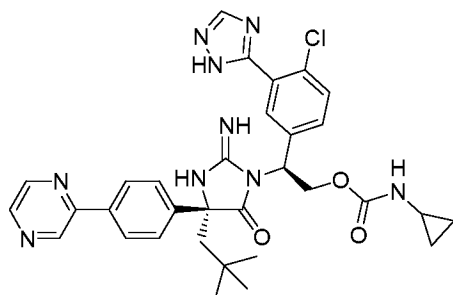
Соединение 27

Соединение 27 получали способом получения **соединения 21**, исходя из (*S*)-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-((*R*)-2-имино-4-неопентил-5-оксо-4-(4-(пиразин-2-ил)фенил)имидазолидин-1-ил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): расч. для C₃₃H₃₃ClF₃N₉O₃: 696,2 [M+H]⁺; найдено: 696,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,10 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 8,70 (дк, J = 4,4, 2,9, 2,2 Гц, 1H), 8,56

(дк, J = 4,2, 2,6, 1,9 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,20 – 7,97 (м, 3H), 7,70 – 7,53 (м, 2H), 7,53 – 7,41 (м, 1H), 7,40 – 7,21 (м, 1H), 5,63 (ддд, J = 21,0, 9,6, 4,8 Гц, 1H), 5,12 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,77 – 4,54 (м, 1H), 2,49 (дд, J = 14,8, 5,2 Гц, 1H), 2,21 (т, J = 12,9 Гц, 1H), 1,37 – 0,86 (м, 13H).

5

Пример 27: Получение соединения 28



Соединение 28

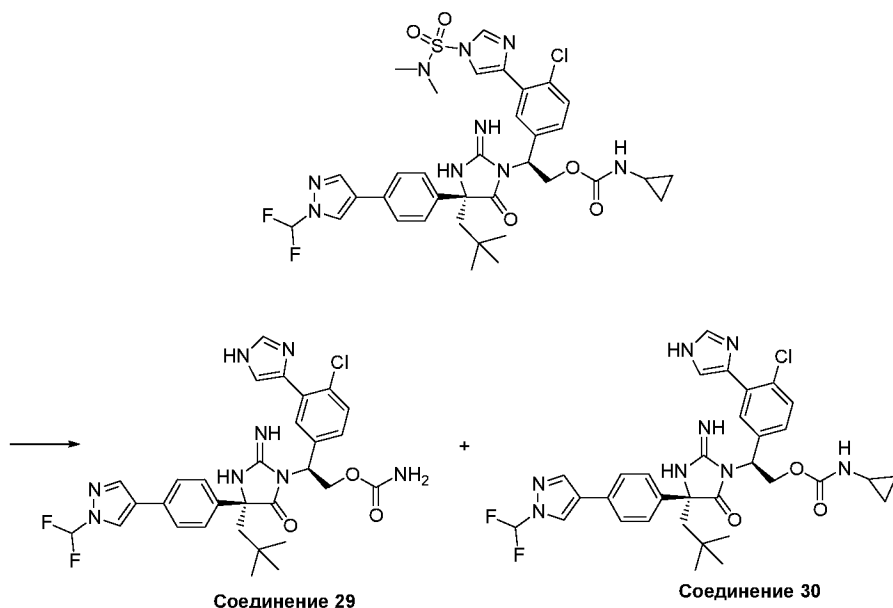
Соединение 28 получали способом получения **соединения 27**, за

исключением того, что использовали метил-5-((*S*)-1-((*R*)-2-((*трет*-

- 10 бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксо-4-(4-(пиразин-2-ил)фенил)имидазолидин-1-ил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензоат, который получали способом получения бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(диформетил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата, описанным в **примере 12**, исходя из метил-5-((*S*)-1-((*R,E*)-2-((*трет*-
- 15 бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксо-4-(4-(пиразин-2-ил)фенил)имидазолидин-1-ил)-2-гидроксиэтил)-2-хлорбензоата. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₂H₃₄ClN₉O₃: 628,2 [M+H]⁺; найдено: 628,2 [M+H]⁺.
- 20 ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,23 – 8,99 (м, 1H), 8,70 (дт, J = 3,0, 1,5 Гц, 1H), 8,57 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,17 – 7,98 (м, 2H), 7,68 – 7,24 (м, 5H), 5,63 (с, 1H), 5,25 – 5,01 (м, 1H), 4,70 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 2,50 (д, J = 15,8 Гц, 2H), 2,18 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,01 (д, J = 1,7 Гц, 9H), 0,55 (д, J = 82,4 Гц, 4H).

25

Пример 28: Получение соединения 29 и соединения 30



Получение **(S)-2-(4-хлор-3-(1-(N,N-диметилсульфамоил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-2-((R)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-имино-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-**

- 5 **ил)этилциклопропилкарбамата:** (S)-2-(4-хлор-3-(1-(N,N-диметилсульфамоил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-2-((R)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-имино-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)этилциклопропилкарбамат получали способом получения **соединения 24**, за исключением того, что использовали (S)-4-(5-(1-амино-2-гидроксиэтил)-2-хлорфенил)-N,N-диметил-1H-имидазол-1-сульфонамид вместо (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1H-пиразол-3-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида.
- 10

- Получение **соединения 29** и **соединения 30**: К смеси (S)-2-(4-хлор-3-(1-(N,N-диметилсульфамоил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-2-((R)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-имино-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)этилциклопропилкарбамата (6,5 мг, 0,008 ммоль) в водном растворе HCl (1 М, 0,5 мл) и растворе HCl в диоксане (4 М, 0,5 мл) добавляли концентрированный водный раствор HCl (0,5 мл) и нагревали реакционную смесь до 80 °С. Затем к смеси добавляли концентрированный водный раствор HCl (0,5 мл) и нагревали реакционную смесь до 90 °С до
- 15
- 20 завершения реакции. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/water, с содержанием 0,1% ТФК) с получением продуктов, **соединения 29** и

соединения 30. Для **соединения 29**: ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. для

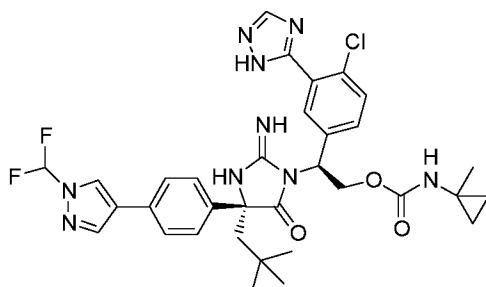
$C_{30}H_{31}ClF_2N_8O_3$: 625,3 [M+H]⁺; найдено: 625,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц,

5 CD_3CN) δ 8,46 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,60 - 7,21 (м, 8H), 5,54 (дд, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 5,33 (с, широкий, 2H), 5,00 (дд, J = 11,5, 9,7 Гц, 1H), 4,59 (дд, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 2,34 - 2,11 (м, 2H), 0,93 (с, 9H). Для **соединения 30**:

ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. для $C_{33}H_{35}ClF_2N_8O_3$: 665,3 [M+H]⁺; найдено: 665,1

10 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,43 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,61 - 7,20 (м, 8H), 5,93 - 5,85 (м, 1H), 5,61 - 5,50 (м, 1H), 5,01 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,66 - 4,50 (м, 1H), 2,32 - 2,13 (м, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,64 - 0,53 (м, 2H), 0,43 - 0,35 (м, 2H).

15 **Пример 29: Получение соединения 31**



Соединение 31

Соединение 31 получали способом получения **соединения 25**, за

исключением того, что использовали (S)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этил (1-метилциклопропил)карбамат вместо (S)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этил (1-трифторметилциклопропил)карбамата.

20 Кроме того, (S)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этил (1-метилциклопропил)карбамат получали с использованием 1-

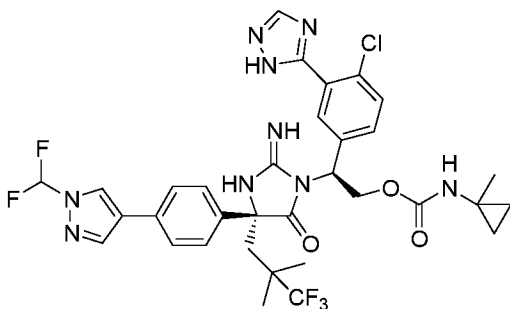
метилциклопропилкарбоновой кислоты вместо 1-трифторметилциклопропилкарбоновой кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч.

25 для $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 680,3 [M+H]⁺; найдено: 680,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400

МГц, метанол-*d*₄) δ 8,41 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,68 – 7,22 (м, 8H), 5,51 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,01 (т, J = 10,3 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 11,4, 5,3 Гц, 1H), 2,38 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 2,04 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 1,29 (с, 3H), 0,98 (с, 9H), 0,60 (д, J = 45,0 Гц, 4H).

5

Пример 30: Получение соединения 32

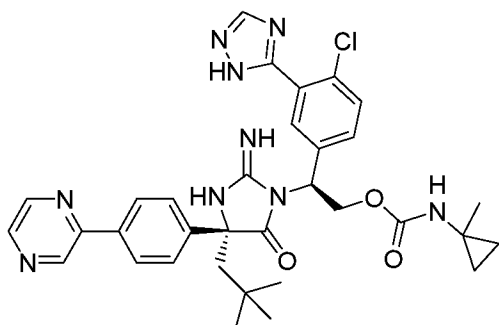


Соединение 32

Получение **изопропил-(R)-2-амино-2-(4-бромфенил)-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентаноата**: Изопропил-(R)-2-амино-2-(4-бромфенил)-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентаноат получали способом получения изопропил-(R)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата, за исключением того, что использовали (3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)магнийбромид вместо *нео*-пентилмагнийбромида.

Затем получали **соединение 32** способом получения **соединения 19**, за исключением того, что использовали 2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этил-(1-метилциклопропил)карбамат вместо 2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этилциклопропилкарбамата. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₃H₃₃ClF₅N₉O₃: 734,3 [M+H]⁺; найдено: 734,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,39 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,57 – 7,45 (м, 5H), 7,43 – 7,23 (м, 2H), 5,41 (с, 1H), 5,01 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 4,60 (дд, J = 11,2, 5,4 Гц, 1H), 2,50 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,20 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,26 (д, J = 10,2 Гц, 3H), 1,15 (д, J = 6,7 Гц, 6H), 0,64 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 0,54 (д, J = 5,4 Гц, 2H).

Пример 31: Получение соединения 33

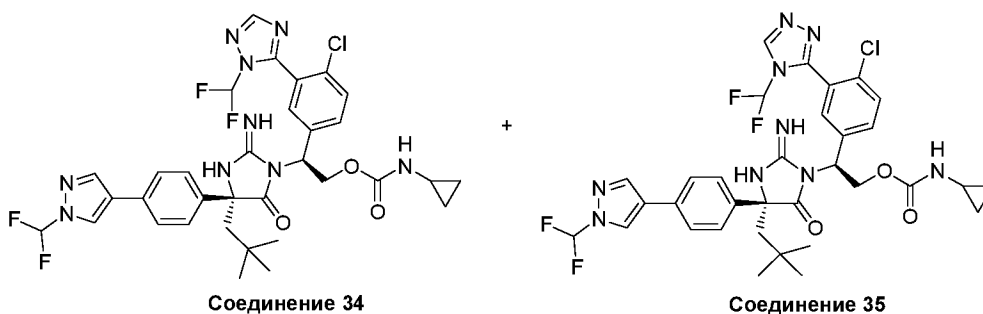


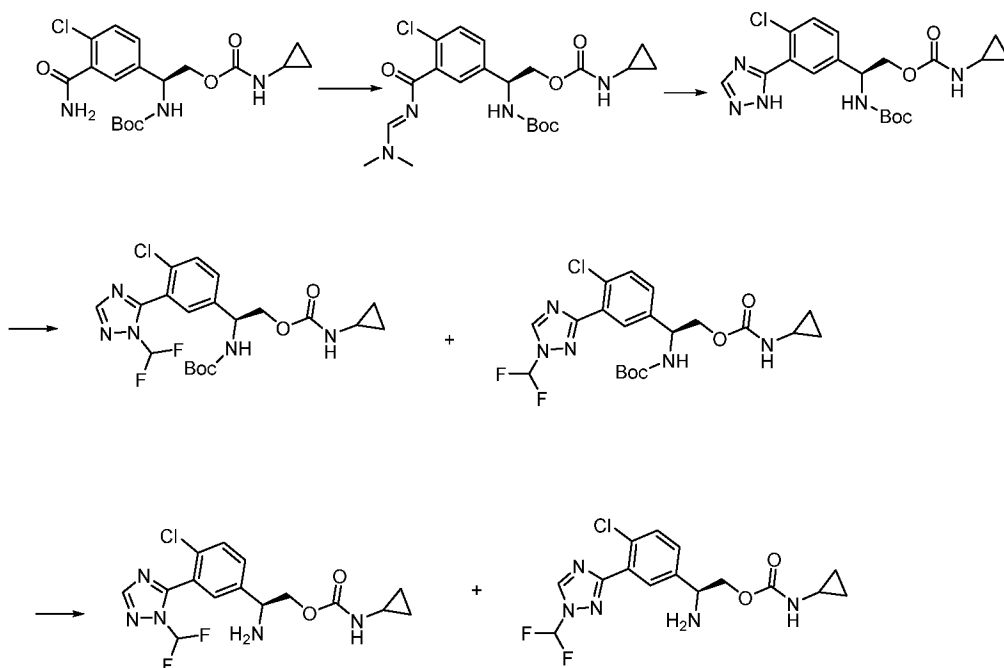
Соединение 33

Соединение 33 получали способом получения **соединения 27**, за исключением того, что использовали 1-метилциклопропилкарбоновую кислоту вместо 1-трифторметилциклопропилкарбоновой кислоты.

- ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₃H₃₇ClN₉O₃: 642,2 [M+H]⁺; найдено: 642,2 [M+H]⁺.
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 9,09 (т, J=1,1, 1H), 8,76 – 8,63 (м, 1H), 8,61 – 8,50 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,4, 2H), 7,58 (д, J=8,4, 2H), 7,53 – 7,43 (м, 2H), 7,41 – 7,33 (м, 1H), 5,62 (дд, J=9,5, 4,9, 1H), 5,13 – 4,99 (м, 1H), 4,68 (дд, J=11,4, 4,9, 1H), 2,50 (д, J=15,1, 1H), 2,18 (д, J=15,1, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,01 (с, 9H), 0,78 – 0,62 (м, 2H), 0,65 – 0,50 (м, 2H).

Пример 32: Получение соединения 34 и соединения 35



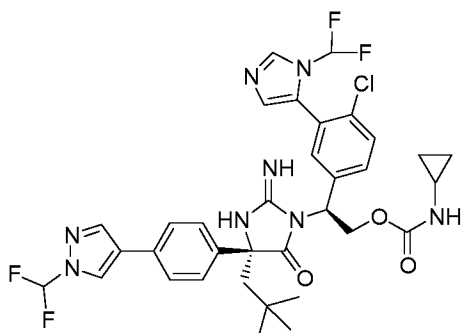


Соединение 34 и **соединение 35** получали способом получения **соединения 24**, за исключением того, что использовали смесь (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата и (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1*H*-пиразол-3-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида. Для **соединения 34**: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): расч. для C₃₃H₃₉ClF₄N₉O₃: 716,2 [M+H]⁺; найдено: 716,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,67 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84 – 7,21 (м, 9H), 5,79 – 5,72 (м, 1H), 5,51 – 5,40 (м, 1H), 4,93 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,63 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 2,35 – 2,11 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,64 – 0,50 (м, 2H), 0,43 – 0,32 (м, 3H). Для **соединения 35**: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): расч. для C₃₃H₃₉ClF₄N₉O₃: 716,2 [M+H]⁺; найдено: 716,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,71 – 7,19 (м, 12H), 5,86 – 5,74 (м, 1H), 5,60 – 5,49 (м, 1H), 4,94 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,65 – 4,57 (м, 1H), 2,32 – 2,14 (м, 2H), 0,92 (с, 4,5H), 0,89 (с, 4,5H), 0,63 – 0,52 (м, 2H), 0,45 – 0,33 (м, 2H).

Получение (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата: (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-

ил)фенил)этилциклопропилкарбамат получали, исходя из (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этилциклопропилкарбамата. Триазольное кольцо получали таким же способом, как описано для получения **соединения 11**.

- 5 Получение смеси (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата и (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата: К раствору (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата (106 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (4 мл)
- 10 добавляли дифторметилйодид в ТГФ (10% об./об., 2,0 мл). Затем к смеси добавляли Cs₂CO₃ (400 мг, 1,21 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 1,5 часа. Смесь охлаждали и разбавляли EtOAc и H₂O. Органическую фазу собирали, промывали H₂O, сушили над Na₂SO₄,
- 15 фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- Получение смеси (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата и (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата: Смесь (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этилциклопропилкарбамата и (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этилциклопропилкарбамат, полученную на предыдущей стадии,
- 20 обрабатывали неразбавленной ТФК (2 мл) при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток обрабатывали ДХМ и H₂O, затем добавляли 50% масс./об. водн. КОН с получением pH водной фазы 13. Смесь экстрагировали ДХМ (2 x 10 мл). Объединенные органические экстракты тщательно сушили (Na₂SO₄),
- 25 фильтровали, концентрировали и использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.
- 30



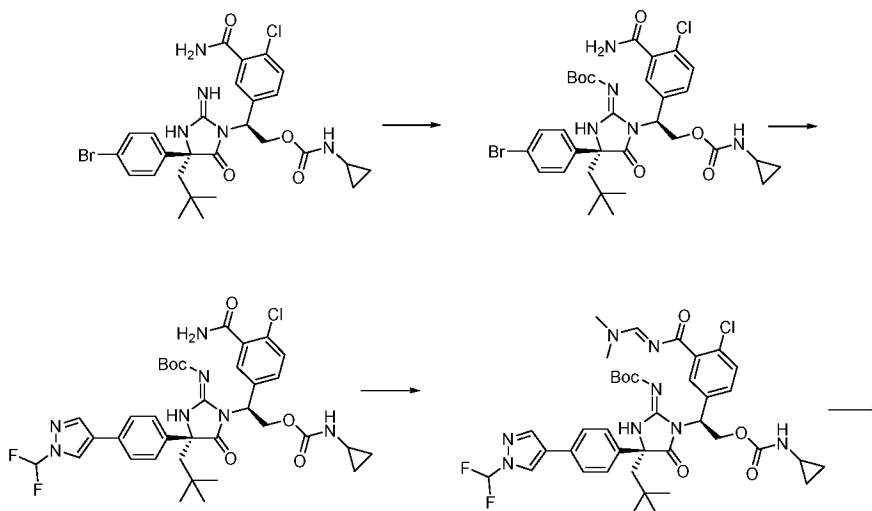
Соединение 37

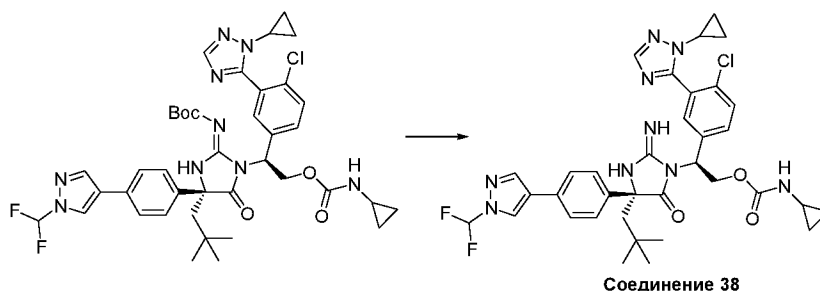
Соединение 37 получали способом получения **соединения 24**, за исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенил)этан-1-ол (способ VI) вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1*H*-пиразол-3-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида.

ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₄H₃₅ClF₄N₈O₃: 715,3 [M+H]⁺; найдено: 715,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,38 - 8,01 (м, 3H), 7,63 - 6,83 (м, 10H), 5,83 - 5,76 (м, 1H), 5,46 - 5,36 (м, 1H), 4,91 (т, J = 10,3 Гц, 1H), 4,67 - 4,57 (м, 1H), 2,35 - 2,11 (м, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,64 - 0,54 (м, 2H), 0,43 - 0,35 (м, 2H).

10

Пример 35: Получение соединения 38

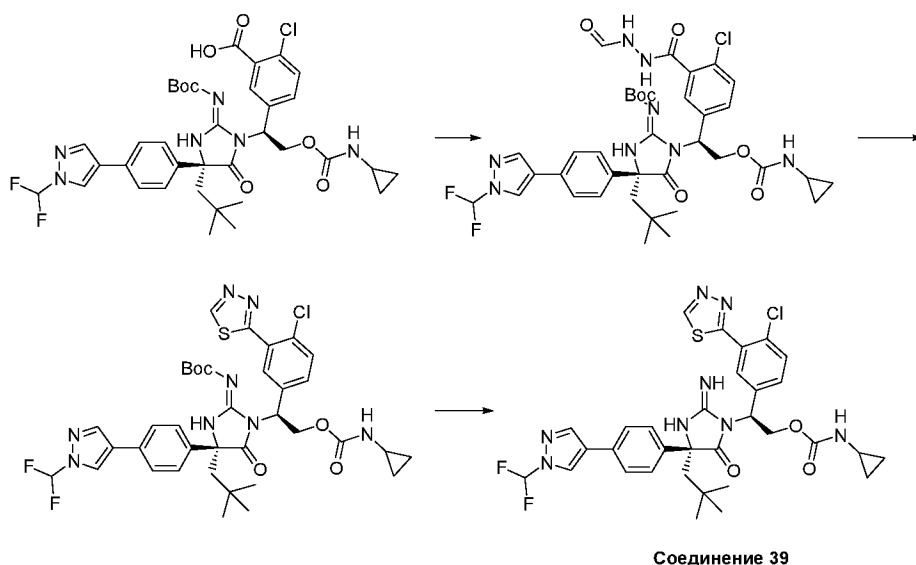




- Получение **(S)-2-((R)-4-(4-бромфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этилциклопропилкарбамата**: К раствору (S)-2-((R)-4-(4-бромфенил)-2-имино-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этилциклопропилкарбамата (128 мг, 0,212 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли триэтиламин (0,25 мл, 1,79 ммоль) и *ди-трет-*бутилдикарбонат (92 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- Получение **(S)-2-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этилциклопропилкарбамата**: Очищенную продуванием аргона смесь (S)-2-((R)-4-(4-бромфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этилциклопропилкарбамата (144 мг, 0,2 ммоль), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,11 мл, 0,41 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (24 мг, 0,02 ммоль) и карбоната калия (141 мг, 1,02 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) нагревали при 85 °C в течение 20 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- Затем получали **соединение 38** способом получения **соединения 27**, за исключением того, что использовали циклопропилгидразин.HCl вместо

гидразина. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. для $C_{35}H_{38}ClF_2N_9O_3$: 706,3 [M+H]⁺; найдено: 706,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,47 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,63 - 7,53 (м, 4H), 7,52 (т, J = 59,8 Гц, 1H), 7,47 - 7,41 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 5,71 - 5,58 (м, 1H), 5,07 (дд, J = 11,5, 9,5 Гц, 1H), 4,79 - 4,63 (м, 1H), 3,26 - 3,17 (м, 1H), 2,49 (д, J = 15,1 Гц, 2H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,00 (с, 9H), 0,83 - 0,56 (м, 6H), 0,46 (т, J = 3,5 Гц, 2H).

Пример 36: Получение соединения 39



- 10 Получение *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(2-формилгидразин-1-карбонил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: К смеси 5-((*S*)-1-((*R*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-2-хлорбензойной кислоты (60 мг, 0,07 ммоль) и гидразида муравьиной кислоты (7,9 мг, 0,13 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (34 мкл, 0,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких минут. К
- 20 полученной смеси добавляли НАТУ (50 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакцию

гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали смесь EtOAc. Органическую фазу промывали 5% раствором хлорида лития и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

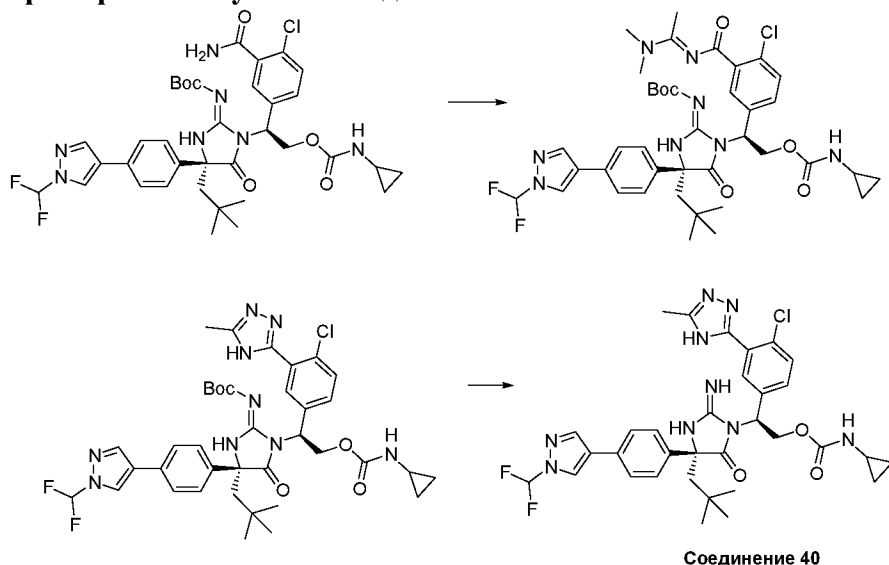
Получение ***трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-**

- 10 **оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: К раствору *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(2-формилгидразин-1-карбонил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (30 мг, 0,04 ммоль) в сухом толуоле (1,5 мл) добавляли реактив Лавессона (19 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

- 20 Получение соединения **39**: К раствору *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (17 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут.

- 25 Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₂H₃₃ClF₂N₈O₃S: 683,2 [M+H]⁺; найдено: 683,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,40 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,63 - 7,53 (м, 2H), 7,51 (т, J = 59,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,45 - 7,40 (м, 2H), 5,65 (дд, J = 8,9, 5,0 Гц, 1H), 5,09 (дд, J = 11,5, 9,5 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 2,49 (д, J = 15,1 Гц, 2H), 2,14 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,01 (с, 9H), 0,66 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 0,45 (д, J = 3,4 Гц, 2H).

Пример 37: Получение соединения 40



Получение *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-((1-

- 5 (диметиламино)этилиден)карбамоил)фенил)-2-
((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата:

Реакционную смесь *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-
10 ((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (50 мг, 0,07 ммоль) и *N,N*-диметилацетамид-диметилацеталя (1,5 мл, 10,26 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 90 минут.

Реакционную смесь концентрировали и использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

- 15 Получение *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-
20 оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: К неочищенной смеси *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-((1-(диметиламино)этилиден)карбамоил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (52 мг,

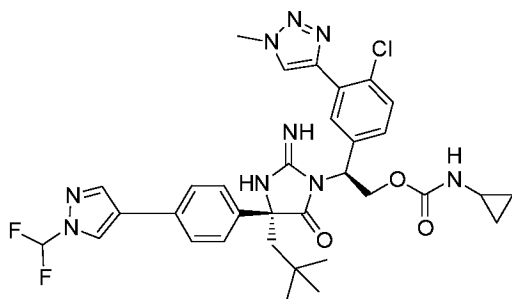
0,06 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли уксусную кислоту (200 мкл) и моногидрат гидразина (200 мкл, 4,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали. Смесь обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ и
5 экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение соединения **40**: К раствору *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФК (0,5
10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ
15 (ацетонитрил/Н₂O, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта.

ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): расч. для C₃₃H₃₆ClF₂N₉O₃: 680,3 [M+H]⁺, найдено 680,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,62 - 7,55 (м, 2H), 7,51 (т, J = 59,8 Гц, 1H), 7,49 - 7,39 (м, 4H), 7,34 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 5,70 - 5,54 (м, 1H), 5,09 (дд, J = 11,5, 9,6 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 11,5, 4,9
20 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 15,1 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,00 (с, 9H), 0,65 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 0,50 - 0,31 (м, 2H).

Пример 38: Получение соединения **41**



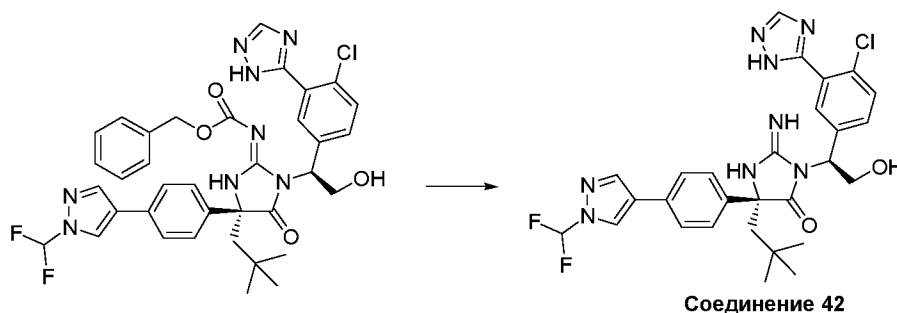
Соединение **41**

Соединение 41 получали способом получения **соединения 12**, за

исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)этан-1-ол (способ VI) вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида. ЖХМС-

ИЭР⁺ (*m/z*): расч. для C₃₃H₃₆ClF₂N₉O₃: 680,3 [M+H]⁺, найдено 680,3 [M+H]⁺.
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,42 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,55 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,52 (т, J = 59,7 Гц, 1H), 7,48 - 7,39 (м, 3H), 7,27 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,67 - 5,50 (м, 1H), 5,08 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,7, 5,1 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,48 (д, J = 15,1 Гц, 2H), 2,13 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,01 (с, 9H), 0,74 - 0,57 (м, 2H), 0,45 (п, J = 4,2 Гц, 2H).

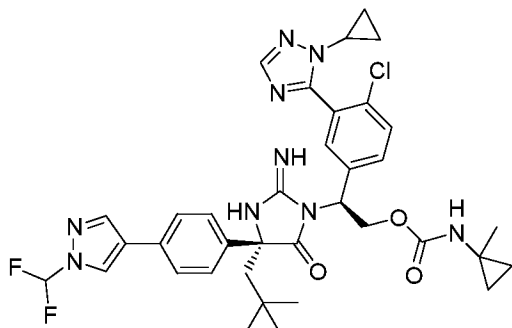
Пример 39: Получение соединения 42



Соединение 42

Получение соединения **42**: К раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (12 мг, 0,016 ммоль) в ДХМ (5 мл) медленно добавляли трибромид бора в ДХМ (1 М, 200 мкл) при 0 °С и перемешивали при той же температуре в течение 5 минут. Реакцию гасилидобавлением метанола. Смесь концентрировали и очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта (3,4 мг, 30%). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): расч. для C₂₈H₂₉ClF₂N₈O₂: 583,2 [M+H]⁺, найдено 583,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,32 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,87 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,68 - 7,19 (м, 7H), 5,44 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,31 (дд, J = 12,5, 5,8 Гц, 1H), 4,14 (дд, J = 12,5, 2,9 Гц, 1H), 2,29 - 2,16 (м, 2H), 0,84 (с, 9H).

Пример 40: Получение соединения 43

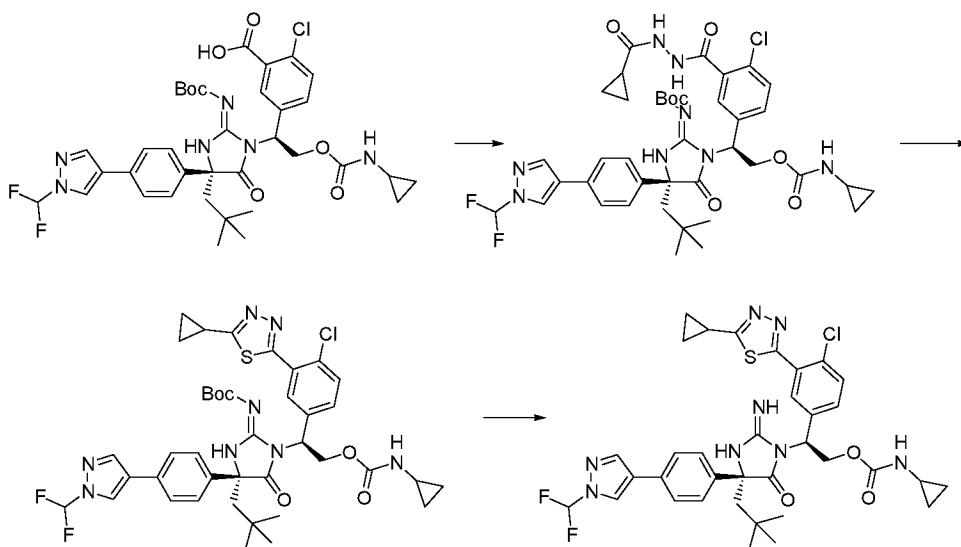


Соединение 43

Соединение 43 получали способом получения **соединения 38**, за

- 5 исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этил (1-метилциклопропил)карбамат вместо (*S*)-2-амино-2-(3-карбамоил-4-хлорфенил)этилциклопропилкарбамата. ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): расч. для $C_{36}H_{40}ClF_2N_9O_3$: 720,3 $[M+H]^+$, найдено 720,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,32 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 - 7,17 (м, 8H), 6,03 - 5,93 (м, 1H), 5,41 (дд, $J = 9,7, 4,4$ Гц, 1H), 4,88 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,62 (дд, $J = 11,6, 4,5$ Гц, 1H), 3,21 (прибл. тт, $J = 7,2, 4,0$ Гц, 1H), 2,34 - 2,11 (м, 2H), 1,27 (с, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,82 - 0,46 (м, 8H).
- 10

Пример 41: Получение соединения 44



Соединение 44

Соединение 44 получали способом получения **соединения 39**, за

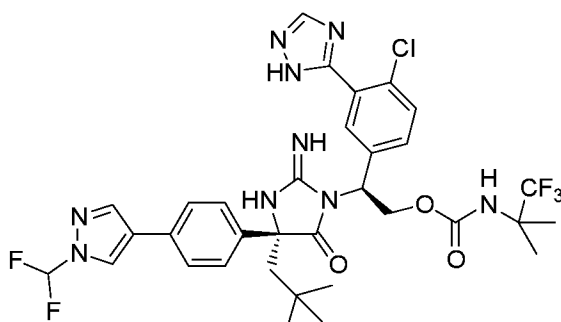
исключением того, что использовали циклопропанкарбогидразид вместо

гидразида муравьиной кислоты. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. для

C₃₅H₃₇ClF₂N₈O₃S: 723,2 [M+H]⁺, найдено 723,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц,

5 метанол-*d*₄) δ 8,42 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,56 (дд, J = 7,8, 5,6 Гц, 3H), 7,51 (т, J = 59,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,44 - 7,39 (м, 2H), 5,62 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 11,5, 9,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 11,2, 5,1 Гц, 1H), 2,47 (д, J = 15,1 Гц, 2H), 2,33 (ддд, J = 13,2, 8,6, 4,9 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,25 (дд, J = 8,4, 2,8 Гц, 2H), 1,11 - 0,94 (м, 11H), 0,67 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 0,45 (п, J = 4,0 Гц, 2H).

Пример 42: Получение соединения 45



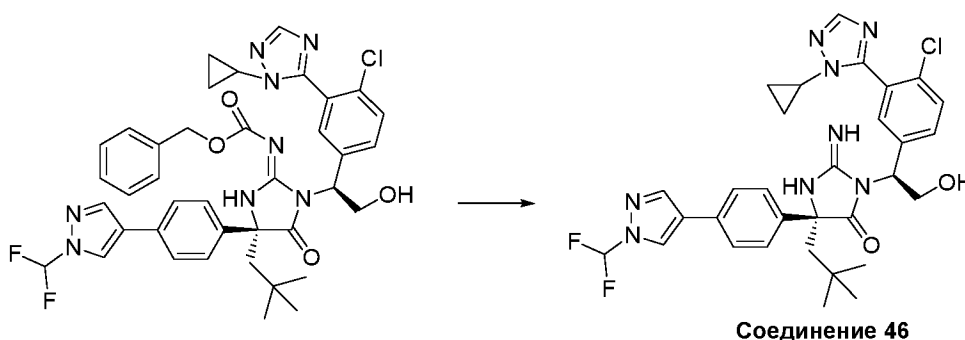
Соединение 45

Получение 5-((*S*)-1-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-

15 ((дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-
оксоимидазолидин-1-ил)-2-(((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-
ил)карбамоил)окси)этил)-2-хлорбензойной кислоты: 5-((*S*)-1-((*R*)-2-
(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-
ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(((1,1,1-трифтор-2-
20 метилпропан-2-ил)карбамоил)окси)этил)-2-хлорбензойную кислоту
получали способом получения 5-((*S*)-1-((*R*)-2-((*трет*-
бутоксикарбонил)имино)-4-неопентил-5-оксо-4-(4-(пиазин-2-
ил)фенил)имидазолидин-1-ил)-2-(((1-
метилциклопропил)карбамоил)окси)этил)-2-хлорбензойной кислоты,
25 описанным в **примере 26**, за исключением того, что использовали 3,3,3-

трифтор-2,2-диметилпропановую кислоту вместо 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты. Затем получали **соединение 45** таким же способом, как описано для **соединения 21**. ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 736,2 (M+H+); найдено: 736,3 (M+H+). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,38 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,74 - 7,25 (м, 8H), 5,44-5,46 (м, 1H), 5,01 (дд, J = 11,1, 8,7 Гц, 1H), 4,70 - 4,55 (м, 1H), 2,28 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,56 - 1,30 (м, 6H), 0,95 (с, 9H).

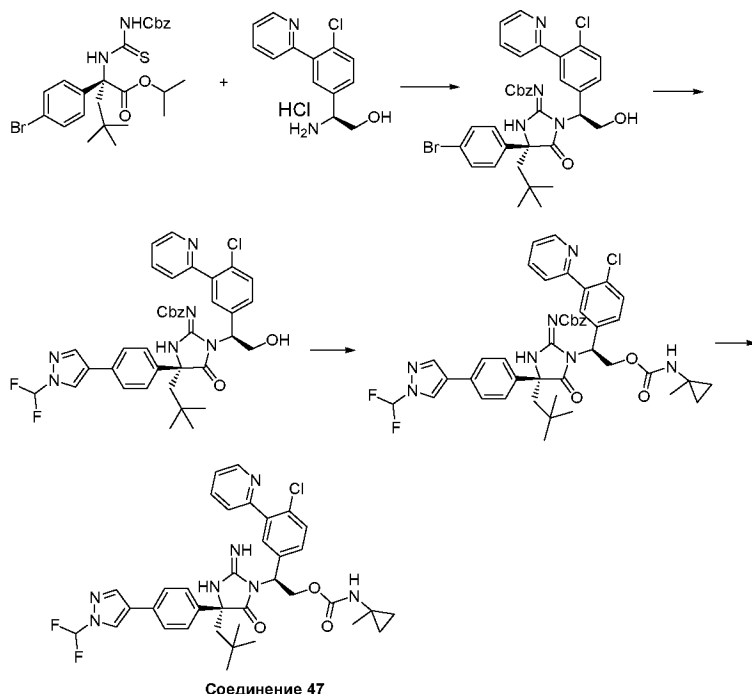
10 Пример 43: Получение соединения 46



Получение соединения **46**: К раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1-циклопропил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (59 мг, 0,078 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли трибромид бора в ДХМ (1 М, 250 мкл) при 0 °С и перемешивали при той же температуре в течение 3 минут. Добавляли дополнительное количество трибромида бора в ДХМ (1 М, 350 мкл) и перемешивали еще 3 минуты. Реакцию гасили добавлением метанола. Затем смесь концентрировали.

20 Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{31}H_{33}ClF_2N_8O_2$: 623,2 (M+H+); найдено: 623,3 (M+H+). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,33 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,70 - 7,21 (м, 8H), 5,39 (дд, J = 6,1, 3,1 Гц, 1H), 4,29 (дд, J = 12,3, 6,2 Гц, 1H), 4,16 (дд, J = 12,3, 3,2 Гц, 1H), 3,40 - 3,31 (м, 1H), 2,28 - 2,10 (м, 2H), 0,99 - 0,71 (м, 13H).

Пример 44: Получение соединения 47



Получение бензил-((*R*)-4-(4-бромфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: К раствору изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (0,2 г, 0,37 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавляли (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорид (0,15 г, 0,52 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 0,63 ммоль) и *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид (0,11 г, 0,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 0-70% EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: Смесь бензил-((*R*)-

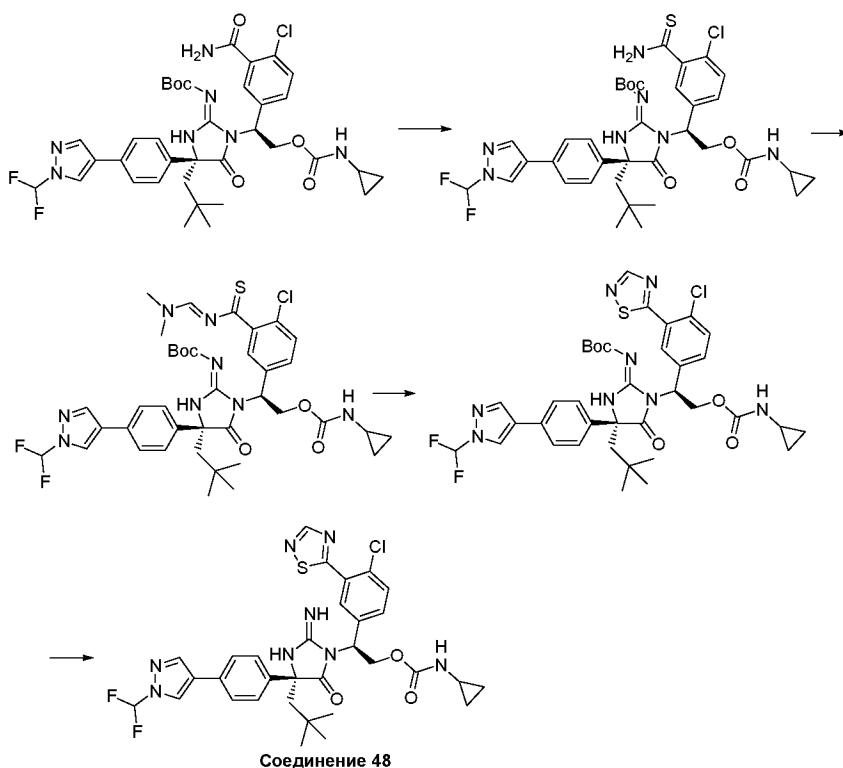
4-(4-бромфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (70 мг, 0,1 ммоль), 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола (32 мг, 0,13 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (11,7 мг, 0,01 ммоль) и K₂CO₃ (28 мг, 0,2 ммоль) перемешивали при 85 °С в течение 1 часа, а затем при 95° С еще 1 час. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя смесью EtOAc/гексаны) с получением продукта (60 мг, 81%).

Получение **бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-(((1-метилциклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: Реакционную смесь бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (60 мг, 0,08 ммоль), 1-изоцианато-1-метилциклопропана в толуоле (0,65 М, 1,27 мл) и MoO₂Cl₂(DMFA)₂ (57 мг, 0,16 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

Получение соединения **47**: К раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-(((1-метилциклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (68 мг, 0,082 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли раствор трибромида бора в ДХМ (1 М, 0,41 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 40 минут. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта.

ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{38}ClF_2N_7O_3$: 690,2 ($M+H^+$); найдено: 690,2 ($M+H^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,56 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 8,52 - 8,42 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,94 (тд, $J = 7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,77 - 7,31 (м, 8H), 7,16 (дд, $J = 10,6, 1,8$ Гц, 2H), 5,63 (дд, $J = 9,8, 4,8$ Гц, 1H), 5,05 (дд, $J = 11,4, 9,8$ Гц, 1H), 4,66 (дд, $J = 11,4, 4,8$ Гц, 1H), 2,43 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,13 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,32 (с, 3H), 0,98 (с, 9H), 0,77 - 0,64 (м, 2H), 0,59 (т, $J = 3,3$ Гц, 2H).

Пример 45: Получение соединения 48



- 10 Получение *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(3-карбамотиоил-4-хлорфенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата:
- Смесь *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(3-карбамоил-4-хлорфенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (88,7 мг, 0,12 ммоль) и реактива Лавессона (72,5 мг, 0,18 ммоль) в толуоле (1,5 мл) нагревали при 80 °С в течение 20 минут. Реакционную смесь охлаждали до
- 15

комнатной температуры и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-

((диметиламино)метил)карбамотиоил)фенил)-2-

5 ((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата:

Смесь трет-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(3-карбамотиоил-4-хлорфенил)-2-

((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (52,8 мг,

10 0,07 ммоль) в *N,N*-диметилформамид-диметилацетале (1 мл, 7,53 ммоль)

перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь концентрировали и напрямую использовали остаток без очистки.

Получение *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1,2,4-тиадиазол-5-

ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-

15 (дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-

оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: К раствору неочищенного *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-((*E*)-

(диметиламино)метил)карбамотиоил)фенил)-2-

((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (56,6 мг,

20 0,07 ммоль) в EtOH (0,5 мл) добавляли пиридин (34 мкл, 0,42 ммоль), а затем

добавляли раствор гидроксилламин-о-сульфоновой кислоты (23,6 мг, 0,21

ммоль) в EtOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь концентрировали и

25 очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение соединения **48**: Раствор *трет*-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-

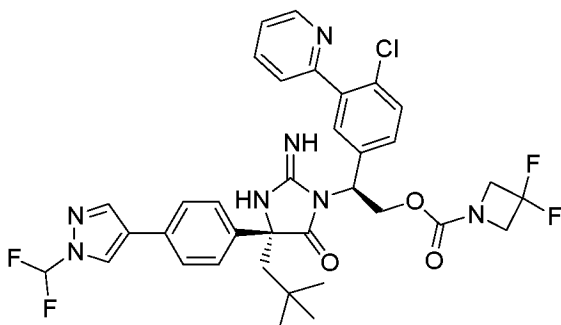
(1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-

30 2-илиден)карбамата (27,1 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и ТФК (0,5 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную

смесь концентрировали и очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/Н₂О, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР+: расч. для C₃₂H₃₃ClF₂N₈O₃S: 683,2 (М+Н⁺); Найдено: 683,4 (М+Н⁺). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,69 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,28 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 7,51 (с, 1Н), 7,49 (т, J = 59,8 Гц, 1Н), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 2Н), 5,68 (д, J = 5,8 Гц, 1Н), 5,15 - 5,04 (м, 1Н), 4,74 (дд, J = 11,5, 4,8 Гц, 1Н), 2,48 (д, J = 15,1 Гц, 1Н), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1Н), 1,02 (с, 9Н), 0,66 (д, J = 6,9 Гц, 2Н), 0,44 (д, J = 4,0 Гц, 2Н).

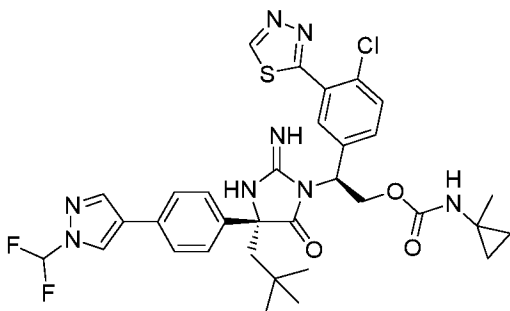
10 Пример 46: Получение соединения 49



Пример 49

Соединение 49 получали способом получения **соединения 12**, за исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорид, 3,3-дифторазетидин и трибромид бора вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида, циклопропиламина и йодтриметилсилана, соответственно. ЖХМС-ИЭР+: расч. для C₃₇H₃₈ClF₂N₇O₃: 702,2 (М+Н⁺); найдено: 702,3 (М+Н⁺). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,57 (дт, J = 5,0, 1,3 Гц, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 7,90 (тд, J = 7,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,81 (д, J = 0,8 Гц, 1Н), 7,60 - 7,30 (м, 8Н), 7,19 (д, J = 2,3 Гц, 1Н), 5,67 (дд, J = 9,9, 4,5 Гц, 1Н), 5,06 (дд, J = 11,5, 9,9 Гц, 1Н), 4,89-4,90 (м, 1Н), 4,28 (т, J = 11,9 Гц, 4Н), 3,72 (тт, J = 7,4, 3,6 Гц, 1Н), 2,45 (д, J = 15,2 Гц, 1Н), 2,10 (д, J = 15,2 Гц, 1Н), 1,19 - 1,12 (м, 2Н), 1,12 - 1,05 (м, 2Н), 1,00 (с, 9Н).

25 Пример 47: Получение соединения 50



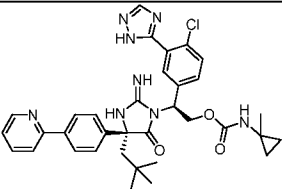
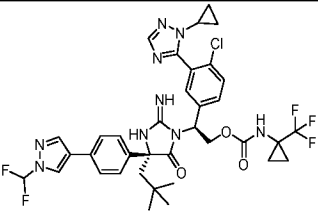
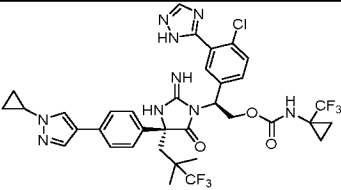
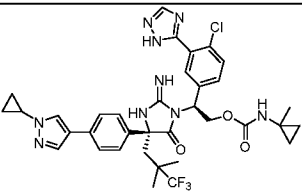
Соединение 50

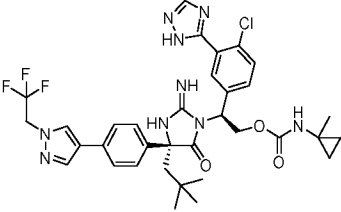
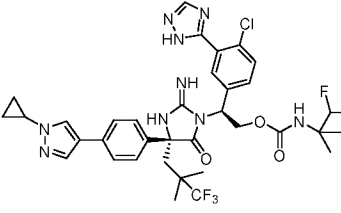
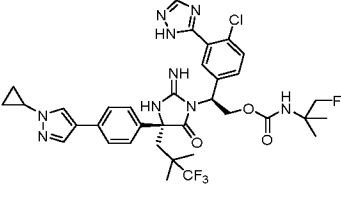
Соединение 50 получали способом получения **соединения 39**. ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{35}ClF_2N_8O_3S$: 697,2 (M+H+); найдено: 697,4 (M+H+). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,39 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,88 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,57 (т, J = 8,2 Гц, 3H), 7,51 (т, J = 59,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,45 - 7,40 (м, 2H), 5,64 (дд, J = 9,6, 5,1 Гц, 1H), 5,11 - 4,98 (м, 1H), 4,73 (дд, J = 11,4, 5,1 Гц, 1H), 2,49 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,01 (с, 9H), 0,68 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 0,59 (т, J = 3,3 Гц, 2H).

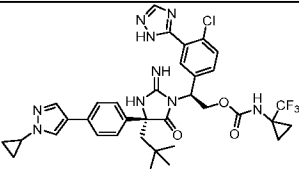
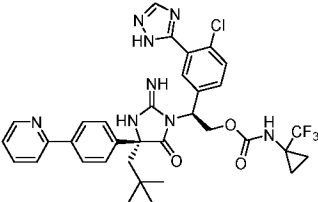
10

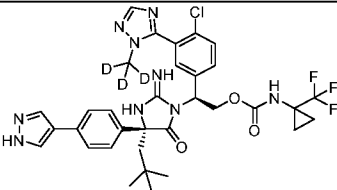
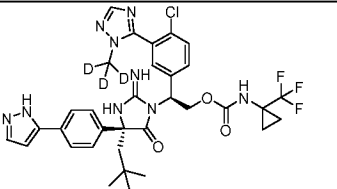
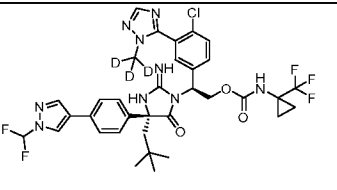
Если не указано иное, следующие соединения получали таким же образом, как описано выше.

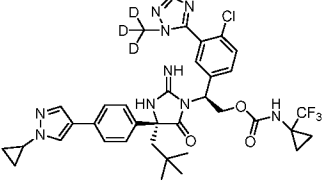
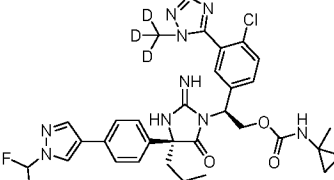
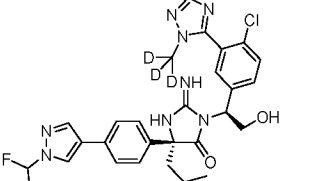
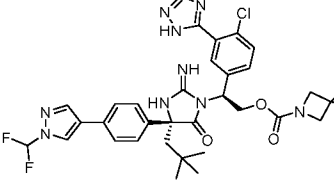
№ Соединен ия	Структуры	Данные о массе	Данные ЯМР
Соединен ие 51		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{40}ClN_9O_3$: 670,3 (M+H+); найденно: 670,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 12,71 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,72 (д, J = 16,2 Гц, 3H), 7,45 (к, J = 8,6 Гц, 6H), 7,24 (с, 2H), 5,65 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,42 - 2,03 (м, 2H), 1,26 (д, J = 5,5 Гц, 3H), 1,18 - 1,02 (м, 4H), 0,95 (с, 9H), 0,86 (с, 1H), 0,58 (д, J = 37,7 Гц, 4H).

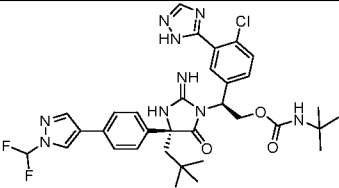
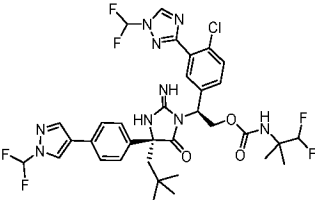
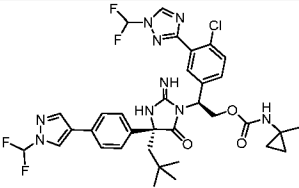
Соединение 52		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{37}ClN_8O_3$: 641,3 (M+H+); найдено: 641,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 8,75 - 8,60 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,89 - 7,55 (м, 7H), 7,42 - 7,27 (м, 2H), 5,55 (д, J = 16,5 Гц, 2H), 4,94 - 4,54 (м, 3H), 3,87 - 3,07 (м, 1H), 2,62 - 1,99 (м, 2H), 1,64 (с, 2H), 1,26 (д, J = 3,3 Гц, 8H), 0,97 (с, 9H), 0,86 (д, J = 15,8 Гц, 3H), 0,55 (д, J = 50,2 Гц, 4H).
Соединение 53		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{37}ClF_5N_9O_3$: 774,3 (M+H+); найдено: 774,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD$_3$CN) δ 8,31 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,60 - 7,19 (м, 8H), 6,59 (с, 1H), 5,39 (дд, J = 9,7, 4,4 Гц, 1H), 4,95 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 11,4, 4,4 Гц, 1H), 3,26 - 3,12 (м, 1H), 2,34 - 2,09 (м, 2H), 1,33 - 1,22 (м, 2H), 1,11 - 1,02 (м, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,81 - 0,55 (м, 4H).
Соединение 54		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{34}ClNF_6N_9O$ 3: 778,2 (M+H+); найдено: 778,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 9,41 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,19 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,73 - 7,61 (м, 3H), 7,60 - 7,43 (м, 4H), 5,80 (дд, J = 9,7, 4,5 Гц, 1H), 5,16 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,5, 4,6 Гц, 1H), 3,82 (тт, J = 7,3, 3,8 Гц, 1H), 2,74 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,30 - 1,06 (м, 14H).
Соединение 55		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{37}ClF_3N_9O_3$: 724,3 (M+H+); найдено: 724,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 9,35 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,14 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,68 - 7,37 (м, 8H), 5,73 (дд, J = 9,8, 4,6 Гц, 1H), 5,09

			(т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 11,5, 4,7 Гц, 1H), 3,80 (тт, J = 7,3, 3,8 Гц, 1H), 2,78 – 2,65 (м, 1H), 2,46 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H), 1,25 – 1,13 (м, 10H), 0,76 – 0,46 (м, 4H).
Соединение 56		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{37}ClF_3N_9O_3$: 712,3 (M+H+); найдено: 712,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,12 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,61 – 7,11 (м, 7H), 5,12 – 4,88 (м, 3H), 4,67 (дд, J = 11,3, 5,2 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,12 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,30 (с, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,62 (д, J = 42,0 Гц, 4H).
Соединение 57		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{37}ClF_5N_9O_3$: 762,2 (M+H+); найдено: 762,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,72 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,89 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,57 – 7,53 (м, 3H), 7,50 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 8,4, 6,2 Гц, 3H), 6,13 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,4, 4,9 Гц, 1H), 5,16 – 5,01 (м, 1H), 4,67 (дд, J = 11,7, 5,0 Гц, 1H), 3,72 (тт, J = 7,3, 3,9 Гц, 1H), 2,72 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,49 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,17 (д, J = 8,9 Гц, 8H), 1,13 – 1,05 (м, 2H).
Соединение 58		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{38}ClF_4N_9O_3$: 744,3 (M+H+); найдено: 744,0 (M+H+).	ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,82 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,91 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,60 – 7,53 (м, 3H), 7,51 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,46 – 7,37 (м, 3H), 5,68 (дд, J = 9,5, 4,8 Гц, 1H), 5,15 – 5,02 (м, 1H), 4,65 (дд, J = 11,7, 4,8 Гц, 1H), 4,40 (д, J = 47,6 Гц, 2H), 3,73

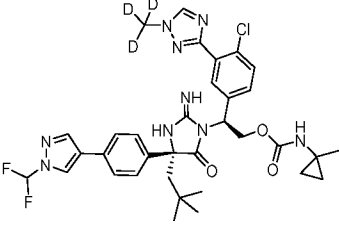
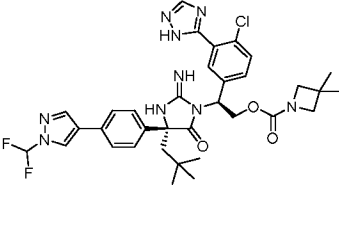
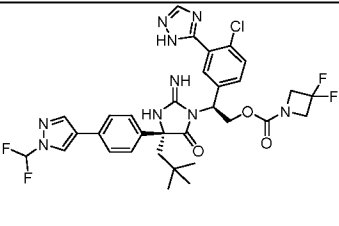
			(тт, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 2,72 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 2,49 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,28 (д, J = 1,9 Гц, 6H), 1,17 (д, J = 11,7 Гц, 6H), 1,14 – 1,03 (м, 2H).
Соединение 59		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{37}ClF_3N_9O_3$: 724,3 (M+H+); найдено: 724,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,27 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,52 - 7,43 (м, 4H), 7,40 - 7,29 (м, 3H), 5,63 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,11 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,69 (тт, J = 7,2, 3,9 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,26 (т, J = 3,9 Гц, 2H), 1,19 - 1,10 (м, 2H), 1,08 (дд, J = 7,4, 4,6 Гц, 4H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 60		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{34}ClF_3N_8O_3$: 695,2 (M+H+); найдено: 695,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,72 (дд, J = 5,3, 1,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,22 - 8,13 (м, 2H), 8,01 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,95 - 7,90 (м, 2H), 7,67 - 7,59 (м, 3H), 7,54 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 5,64 (дд, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 5,14 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,48 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,20 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,34 - 1,20 (м, 2H), 1,08 (с, 2H), 1,01 (с, 9H).

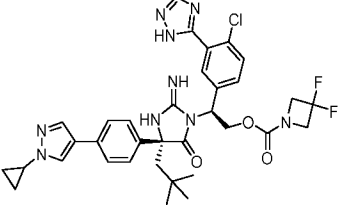
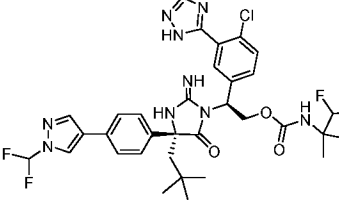
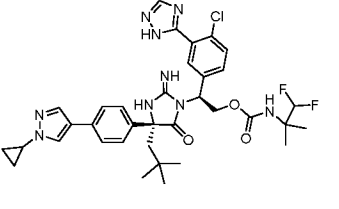
Соединение 61		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{32}D_3ClF_3N_9$ O_3: 701,3 (M+H+); найдено: 701,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,32 (с, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,68 – 7,51 (м, 4H), 7,49 – 7,40 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 5,71 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,49 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,16 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,27 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 1,10 (с, 2H), 1,00 (с, 9H),
Соединение 62		расч. для $C_{33}H_{32}D_3ClF_3N_9$ O_3: 701,3 (M+H+); найдено: 701,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,16 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81 – 7,69 (м, 4H), 7,63 – 7,38 (м, 5H), 7,18 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,65 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,49 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,16 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,38 – 1,22 (м, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 63		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{32}D_3ClF_5N_9$ O_3: 751,3 (M+H+); найдено: 751,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,47 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,71 – 7,31 (м, 7H), 7,14 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,66 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,08 (дд, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,4, 4,9 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,34 – 1,20 (м, 2H), 1,15 – 1,02 (м, 2H), 0,99 (с, 9H).

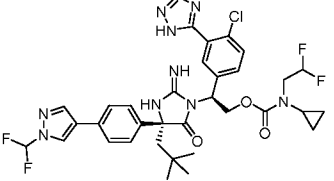
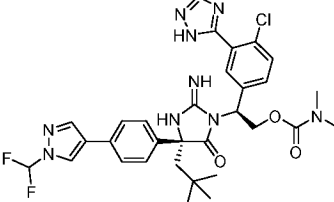
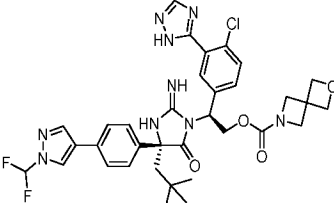
Соединение 64		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{36}D_3ClF_3N_9$ O_3 : 741,3 (M+H+); найдено: 741,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,48 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,75 – 7,31 (м, 7H), 7,12 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,62 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,13 – 4,93 (м, 1H), 4,68 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,49 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,77 – 0,63 (м, 2H), 0,58 (д, J = 6,4 Гц, 2H).
Соединение 65		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{35}D_3ClF_2N_9$ O_3 : 697,3 (M+H+); найдено: 697,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,48 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,75 – 7,31 (м, 7H), 7,12 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,62 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,13 – 4,93 (м, 1H), 4,68 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,49 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,77 – 0,63 (м, 2H), 0,58 (д, J = 6,4 Гц, 2H).
Соединение 66		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{29}H_{28}D_3ClF_2N_8$ O_2 : 600,2 (M+H+); найдено: 600,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,33 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,66 – 7,22 (м, 8H), 5,40 (дд, J = 6,0, 3,0 Гц, 1H), 4,28 (дд, J = 12,4, 6,0 Гц, 1H), 4,15 (дд, J = 12,3, 3,1 Гц, 1H), 2,27 – 2,13 (м, 2H), 0,84 (с, 9H).
Соединение 67		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{33}ClF_4N_9O_3$: 702,2 (M+H+); найдено: 702,5 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,43 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,62 – 7,58 (м, 2H), 7,55 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,50 (т, J = 59,8 Гц, 1H), 7,46 – 7,42 (м, 2H),

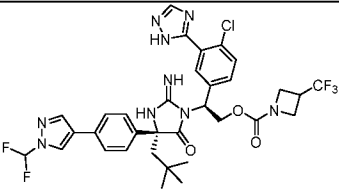
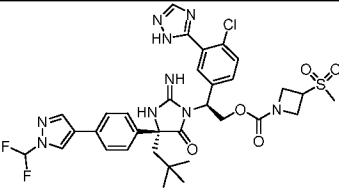
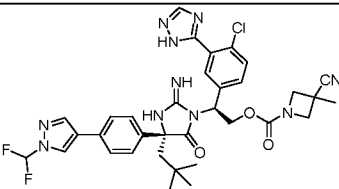
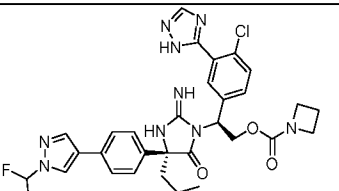
			7,40 - 7,33 (м, 1H), 5,65 (дд, J = 9,9, 4,5 Гц, 1H), 5,08 (дд, J = 11,6, 9,9 Гц, 1H), 4,87 (дд, J = 11,6, 4,6 Гц, 1H), 4,25 (т, J = 11,7 Гц, 4H), 2,48 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,02 (с, 9H).
Соединение 68		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{38}ClF_2N_9O_3$: 682,3 (M+H+); найдено: 862,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,45 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,51 (т, J = 59,6 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,40 - 7,32 (м, 1H), 5,62 (дд, J = 9,4, 5,1 Гц, 1H), 5,03 (дд, J = 11,5, 9,5 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 11,5, 5,1 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,28 (с, 9H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 69		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 768,2 (M+H+); найдено: 768,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,88 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,68 – 7,41 (м, 7H), 7,32 – 7,12 (м, 2H), 6,13 (с, 1H), 5,66 (дд, J = 9,4, 5,1 Гц, 1H), 5,06 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 11,5, 5,1 Гц, 1H), 2,44 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 70		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 730,3 (M+H+); найдено: 730,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,88 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,74 – 7,21 (м, 9H), 5,63 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,05 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,66 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,46

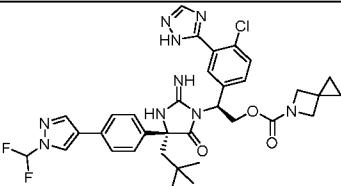
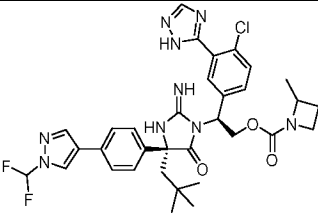
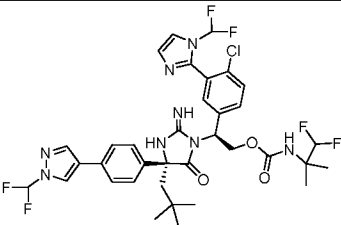
			(д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 0,99 (с, 9H), 0,78 – 0,47 (м, 4H).
Соединение 71		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{31}ClF_5N_7O_3$: 692,2 (M+H+); найдено: 792,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,72 - 7,66 (м, 2H), 7,57 - 7,18 (м, 5H), 5,59 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 11,4, 9,6 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,47 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,32 - 1,19 (м, 2H), 1,08 (с, 2H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 72		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$: 735,2 (M+H+); найдено: 735,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,42 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,68 - 7,42 (м, 6H), 7,39 (д, J = 20,0 Гц, 1H), 5,67 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,15 - 5,05 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,48 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,31 - 1,24 (м, 2H), 1,08 (с, 2H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 73		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClD_3F_2N_9O_3$: 683,2 (M+H+); найдено: 683,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,47 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,77 – 7,17 (м, 8H), 5,60 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,09 (дд, J = 11,5, 9,7 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 11,7, 4,8 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,47-2,44(м, 1H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,00 (с, 9H), 0,65 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 0,52 – 0,29 (м, 2H).

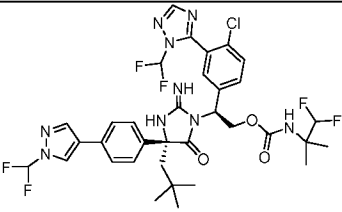
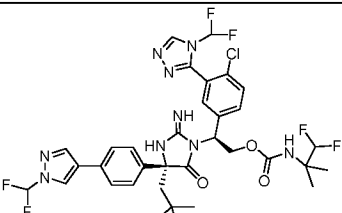
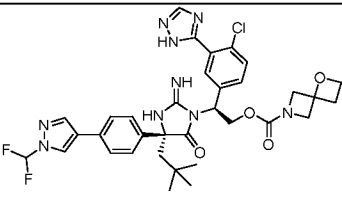
Соединение 74		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{35}ClD_3F_2N_9$ O_3: 697,2 (M+H+); найдено: 697,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,47 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,62 – 7,49 (м, 3H), 7,49 – 7,38 (м, 4H), 7,39 – 7,28 (м, 1H), 5,59 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,10 – 4,99 (м, 1H), 4,67 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,73 – 0,48 (м, 4H).
Соединение 75		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{38}ClF_2N_9O_3$: 694,3 (M+H+); найдено: 694,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,31 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,78 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 – 7,22 (м, 7H), 5,45 (дд, J = 9,8, 4,5 Гц, 1H), 4,83 (дд, J = 11,6, 9,8 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 11,6, 4,6 Гц, 1H), 3,61 – 3,31 (м, широкий, 4H), 2,35 – 2,10 (м, 2H), 1,19 – 1,08 (м, широкий, 6H), 0,93 (с, 9H).
Соединение 76		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{35}ClF_3N_9O_3$: 698,2 (M+H+); найдено: 698,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,30 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,79 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 – 7,22 (м, 7H), 5,47 (дд, J = 9,7, 4,6 Гц, 1H), 4,86 (т, J = 10,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,5, 4,6 Гц, 1H), 4,10 – 3,55 (м, широкий, 4H), 2,36 – 2,14 (м, 2H), 1,47 (д, широкий, JHF = 21,9 Гц, 3H), 0,93 (с, 9H).

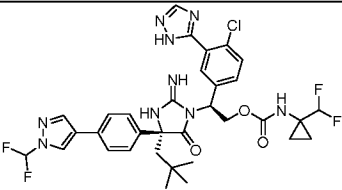
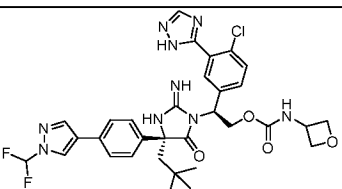
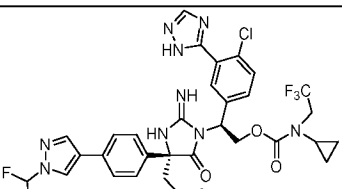
Соединение 77		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 692,3 (M+H+); найдено: 692,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,32 (шс, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,56 - 7,47 (м, 4H), 7,41 - 7,33 (м, 3H), 5,64 (дд, J = 9,8, 4,5 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 11,5, 10,0 Гц, 1H), 4,38 - 4,16 (м, 4H), 3,75 - 3,66 (м, 1H), 2,49 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,12 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,17 - 1,05 (м, 4H), 1,01 (с, 9H).
Соединение 78		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 718,2 (M+H+); найдено: 719,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,43 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,70 - 7,27 (м, 9H), 6,13 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,64 (дд, J = 9,4, 5,0 Гц, 1H), 5,20 - 4,98 (м, 1H), 4,67 (дд, J = 11,6, 5,1 Гц, 1H), 2,43 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 79		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{40}ClF_2N_9O_3$: 708,3 (M+H+); найдено: 709,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,29 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,58 - 7,41 (м, 4H), 7,41 - 7,21 (м, 3H), 6,13 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,63 (дд, J = 9,3, 5,1 Гц, 1H), 5,15 - 4,99 (м, 1H), 4,67 (дд, J = 11,5, 5,1 Гц, 1H), 3,69 (тт, J = 7,3, 3,8 Гц, 1H), 2,43 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,31 (с, 6H), 1,14 (дт, J = 7,6, 2,5 Гц, 2H), 1,10 - 1,03 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).

Соединение 80		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 730,3 (M+H+); найдено: 730,5 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 8,30 (с, 1H), 8,27 - 8,16 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,88 - 7,81 (м, 1H), 7,66 - 7,18 (м, 8H), 5,60 - 5,53 (м, 1H), 5,05 - 4,94 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 11,6, 4,8 Гц, 1H), 3,40 - 3,57 (м, 1H), 3,02 (прибл. д, JHF = 46,4 Гц, 2H), 2,33 - 2,17 (м, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,73 - 0,60 (м, 2H), 0,60 - 0,48 (м, 2H).
Соединение 81		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{31}H_{34}ClF_2N_9O_3$: 654,2 (M+H+); найдено: 654,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 8,30 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,78 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 - 7,22 (м, 8H), 5,48 (дд, J = 9,8, 4,5 Гц, 1H), 4,94 (дд, J = 11,6, 9,8 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,6, 4,5 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,37 - 2,14 (м, 2H), 0,92 (с, 9H).
Соединение 82		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_4$: 708,2 (M+H+); найдено: 708,6 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,46 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,64 - 7,59 (м, 2H), 7,60 - 7,46 (м, 3H), 7,51 (т, J = 59,9 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,40 - 7,32 (м, 1H), 5,66 - 5,57 (м, 1H), 4,99 (дд, J = 11,5, 9,9 Гц, 1H), 4,80 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 5,5 Гц, 3H), 4,52 (с, 1H), 4,05 (д, J = 7,9 Гц, 3H), 3,79 (с, 1H), 2,48 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,01 (с, 9H).

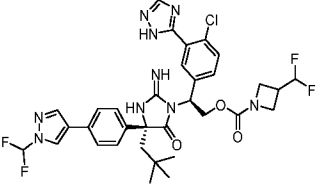
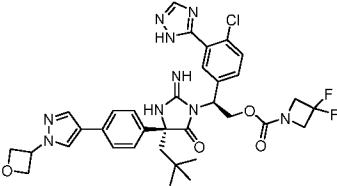
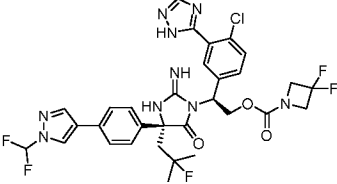
Соединение 83		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 (М+Н+); найдено: 734,5 (М+Н+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,78 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 - 7,21 (м, 8H), 5,52 - 5,33 (м, широкий, 1H), 4,88 (т, J = 10,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,6, 4,5 Гц, 1H), 4,09 (т, J = 8,9 Гц, 1H), 4,01 (т, J = 9,1 Гц, 1H), 3,94 - 3,80 (м, 3H), 2,38 - 2,13 (м, 2H), 0,94 (с, 9H).
Соединение 84		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_5S$: 734,2 (М+Н+); найдено: 744,5 (М+Н+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,31 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,76 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67 - 7,21 (м, 8H), 5,50 - 5,37 (м, 1H), 4,90 (дд, J = 11,5, 9,6 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,5, 4,6 Гц, 1H), 4,16 - 3,87 (м, 5H), 2,82 (с, 3H), 2,38 - 2,13 (м, 2H), 0,94 (с, 9H).
Соединение 85		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{35}ClF_2N_{10}O_3$: 705,3 (М+Н+); найдено: 705,5 (М+Н+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,31 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,80 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,65 - 7,21 (м, 8H), 5,47 (дт, J = 8,9, 4,4 Гц, 1H), 4,89 - 4,80 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 11,6, 4,8 Гц, 1H), 4,14 - 3,97 (м, широкий, 2H), 3,72 - 3,51 (м, широкий, 2H), 2,38 - 2,14 (м, 2H), 1,51 (с, 3H), 0,94 (с, 9H).
Соединение 86		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{34}ClF_2N_9O_3$: 666,2 (М+Н+); найдено: 666,4 (М+Н+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,30 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,78 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,62 - 7,21 (м, 8H), 5,46 (дд, J = 9,8, 4,5 Гц, 1H), 4,87 (дд, J = 11,6, 9,9 Гц, 1H), 4,71 (дд, J =

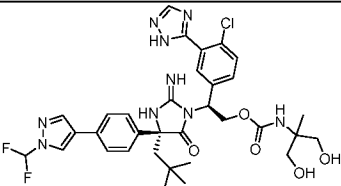
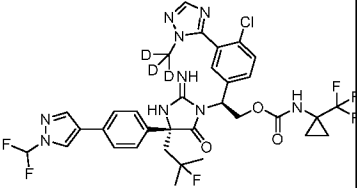
			11,6, 4,5 Гц, 1H), 3,97 - 3,63 (м, 4H), 2,38 - 2,02 (м, 4H), 0,94 (с, 9H).
Соединение 87		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 692,3 (M+H+); найдено: 692,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,31 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,80 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,65 - 7,19 (м, 8H), 5,50 (дд, J = 10,0, 4,6 Гц, 1H), 4,88 (дд, J = 11,6, 9,9 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 11,6, 4,6 Гц, 1H), 3,95 - 3,67 (м, 4H), 2,36 - 2,15 (м, 2H), 0,93 (с, 9H), 0,60 - 0,44 (м, 4H).
Соединение 88		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 680,3 (M+H+); найдено: 680,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,30 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,79 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,67 - 7,19 (м, 8H), 5,56 - 5,31 (м, широкий, 1H), 4,98 - 4,78 (м, широкий, 1H), 4,76 - 4,63 (м, широкий, 1H), 4,53 - 3,82 (м, 2H), 3,81 - 3,53 (м, 1H), 2,40 - 2,13 (м, 2H), 1,81 - 1,13 (м, широкий, 5H), 0,93 (с, 9H).
Соединение 89		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{37}ClF_6N_8O_3$: 767,3 (M+H+); найдено: 766,9 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,74 - 6,69 (м, 11H), 6,10 (т, J = 57,5 Гц, 1H), 5,51 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,00 (т, J = 10,1 Гц, 1H), 4,67 - 4,59 (м, 1H), 2,32 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 2,11 - 1,96 (м, 1H), 1,28 (с, 6H), 0,96 (с, 9H).

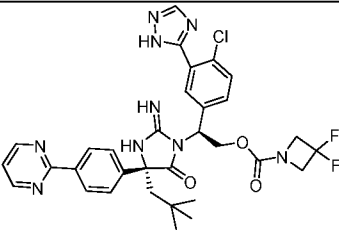
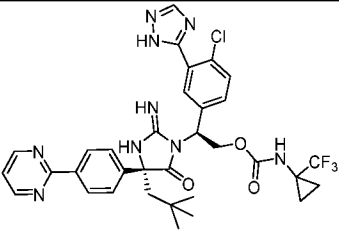
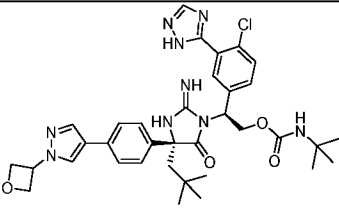
Соединение 90		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 768,2 (M+H+); найдено: 768,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,40 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,73 – 7,00 (м, 9H), 6,09 (т, J = 57,4 Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,98 (т, J = 9,9 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,29 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,27 (с, 6H), 0,96 (с, 9H).
Соединение 91		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 768,2 (M+H+); найдено: 768,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,86 (с, 1H), 8,40 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,87 – 7,26 (м, 9H), 6,11 (т, J = 57,4 Гц, 1H), 5,53 (дд, J = 9,0, 5,6 Гц, 1H), 5,02 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,34 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 2,05 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 1,28 (с, 6H), 0,97 (с, 9H).
Соединение 92		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_4$: 708,2 (M+H+); найдено: 708,5 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,45 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,54 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 59,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,40 - 7,33 (м, 1H), 5,63 (дд, J = 10,1, 4,5 Гц, 1H), 5,12 - 4,93 (м, 1H), 4,44 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 4,20 - 3,92 (м, 4H), 2,81 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,48 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,01 (с, 9H).

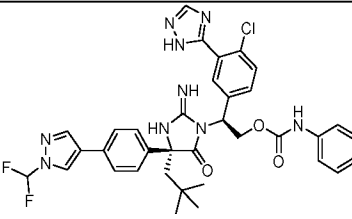
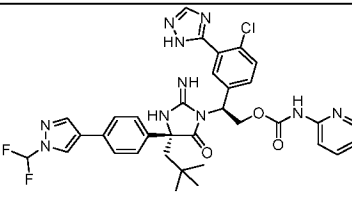
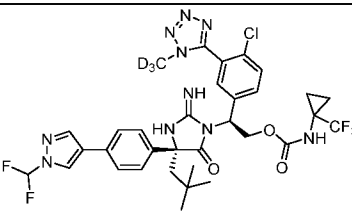
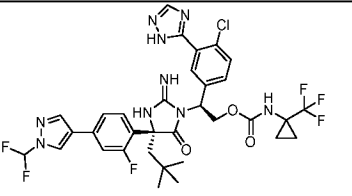
Соединение 93		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{34}ClF_4N_9O_3$: 716,2 (M+H+); найдено: 716,5 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,30 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,60 - 7,21 (м, 8H), 6,30 (с, широкий, 1H), 5,72 (т, JHF = 56,7 Гц, 1H), 5,43 (дд, J = 9,3, 4,4 Гц, 1H), 4,93 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 11,6, 4,4 Гц, 1H), 2,36 - 2,12 (м, 2H), 1,07 - 0,99 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,90 - 0,83 (м, 2H).
Соединение 94		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{34}ClF_2N_9O_4$: 682,2 (M+H+); найдено: 682,5 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,44 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,58 (т, J = 59,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,38 - 7,33 (м, 1H), 5,63 (дд, J = 9,4, 5,0 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 11,6, 9,4 Гц, 1H), 4,82 - 4,76 (м, 2H), 4,72 (дд, J = 11,8, 5,4 Гц, 2H), 4,53 (к, J = 5,6 Гц, 2H), 2,47 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,01 (с, 9H).
Соединение 95		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 748,2 (M+H+); найдено: 748,5 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,30 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,82 (с, широкий, 1H), 7,60 - 7,18 (м, 8H), 5,59 - 5,46 (м, широкий, 1H), 5,02 (дд, J = 11,7, 9,4 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 11,7, 4,6 Гц, 1H), 3,86 - 3,71 (м, широкий, 1H), 2,34 - 2,15 (м, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,73 - 0,61 (м,

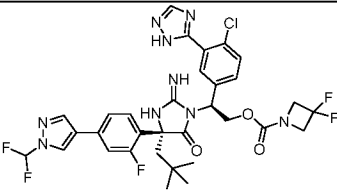
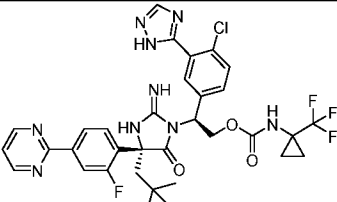
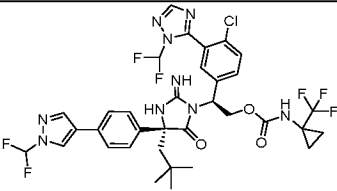
			широкий, 2H), 0,61 - 0,52 (м, 2H).
Соединение 96		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{31}D_3ClF_6N_9$ O_3 : 769,3 (M+H+); найдено: 767,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,49 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,69 – 7,31 (м, 6H), 7,21 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,12 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,4, 4,9 Гц, 1H), 5,05 (дд, J = 11,8, 9,4 Гц, 1H), 4,73 – 4,62 (м, 1H), 2,73 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 2,42 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,98 (дд, J = 38,9, 0,8 Гц, 0H), 1,31 (д, J = 5,6 Гц, 6H), 1,16 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 0,99 – 0,81 (м, 2H).
Соединение 97		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{31}D_3ClF_6N_9$ O_3 : 769,3 (M+H+); найдено: 767,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,49 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,80 – 7,33 (м, 8H), 7,23 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,11 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,5, 5,0 Гц, 1H), 5,16 – 4,96 (м, 1H), 4,71 (дд, J = 11,8, 5,0 Гц, 1H), 2,58 (с, 2H), 1,31 (д, J = 5,6 Гц, 6H), 1,21 – 1,12 (м, 1H), 1,07 (д, J = 2,5 Гц, 3H), 0,96 – 0,81 (м, 1H).
Соединение 98		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}D_3ClF_4N_9$ O_3 : 733,3 (M+H+); найдено: 733,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,47 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,77 – 7,33 (м, 7H), 7,25 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,11 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,2, 5,1 Гц, 1H), 5,03 (дд, J = 11,6, 9,2 Гц, 1H), 4,71

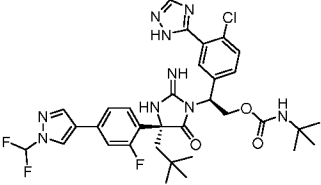
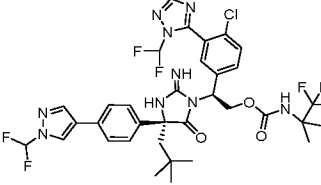
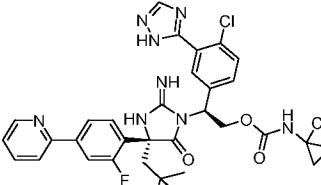
			(дд, J = 11,7, 5,1 Гц, 1H), 2,45 – 2,15 (м, 2H), 1,29 (с, 6H), 1,00 (с, 3H), 0,61 – 0,23 (м, 4H).
Соединение 99		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{34}ClF_4N_9O_3$: 716,2 (M+H+); найдено: 716,6 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,56 - 7,47 (м, 2H), 7,51 (т, J = 59,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,41 - 7,33 (м, 1H), 6,06 (тд, J = 56,2, 3,4 Гц, 1H), 5,62 (дд, J = 10,2, 4,5 Гц, 1H), 5,05 (т, J = 10,8 Гц, 1H), 4,17 - 3,83 (м, 4H), 3,06 (с, 1H), 2,49 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,03 (с, 9H).
Соединение 100		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_2N_9O_4$: 708,2 (M+H+); найдено: 708,6 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,32 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,60 - 7,44 (м, 4H), 7,41 - 7,29 (м, 3H), 5,68 - 5,62 (м, 1H), 5,58 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 5,21 - 4,99 (м, 5H), 4,91 - 4,86 (м, 1H), 4,25 (т, J = 11,7 Гц, 4H), 2,49 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,02 (с, 9H).
Соединение 101		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{31}H_{29}ClF_5N_9O_3$: 706,2 (M+H+); найдено: 706,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,31 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,67 - 7,22 (м, 8H), 5,61 - 5,50 (м, 1H), 4,89 - 4,81 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 4,16 - 3,94 (м, 4H), 2,89 (дд, JHH = 15,4, JHF = 5,9 Гц, 1H), 2,47 (дд,

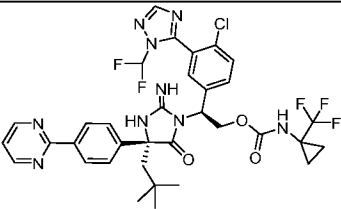
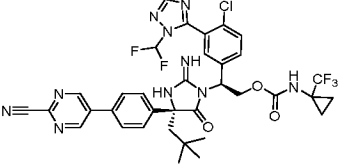
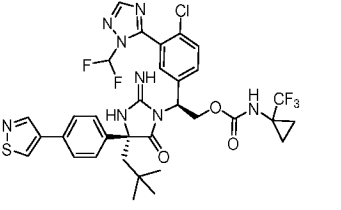
			$J_{HF} = 28,0$, $J_{HH} = 15,4$ Гц, 1H), 1,44 (д, $J_{HF} = 3,5$ Гц, 3H), 1,39 (д, $J_{HF} = 2,6$ Гц, 3H).
Соединение 102		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{38}ClF_2N_9O_5$: 714,3 (M+H+); найдено: 714,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,59 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,51 (т, $J = 59,8$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J = 8,5$, 1,5 Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,37 - 7,32 (м, 1H), 5,65 (дд, $J = 9,2$, 5,4 Гц, 1H), 5,23 (ддд, $J = 11,3$, 9,3, 5,9 Гц, 1H), 4,96 (ддд, $J = 11,9$, 7,4, 5,5 Гц, 1H), 4,40 - 4,15 (м, 2H), 3,63 (дд, $J = 11,5$, 8,1 Гц, 1H), 3,55 (дд, $J = 11,5$, 3,0 Гц, 1H), 2,49 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,14 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,29 (д, $J = 1,7$ Гц, 3H), 1,02 (с, 9H).
Соединение 103		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{29}D_3ClF_6N_9O_3$: 755,2 (M+H+); найдено: 755,5 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,33 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,68 - 7,19 (м, 8H), 5,46 (дд, $J = 8,9$, 4,4 Гц, 1H), 4,89 (т, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,62 (дд, $J = 11,6$, 4,4 Гц, 1H), 2,82 (дд, $J_{HH} = 15,4$ Гц, $J_{HF} = 6,9$ Гц, 1H), 2,47 (дд, $J_{HF} = 27,9$ Гц, $J_{HH} = 15,4$ Гц, 1H), 1,40 (д, $J_{HF} = 10,3$ Гц, 3H), 1,34 (д, $J_{HF} = 9,5$ Гц, 3H), 1,28 - 1,20 (м, 2H), 1,05 (д, $J = 12,5$ Гц, 2H).

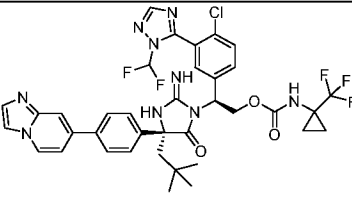
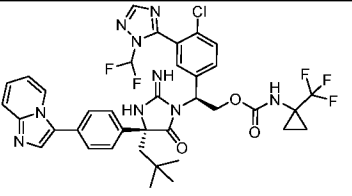
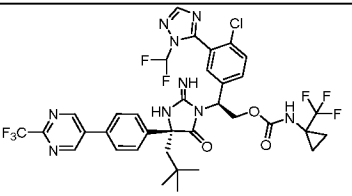
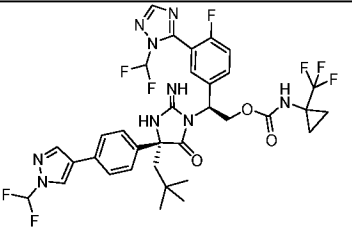
Соединение 104		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{33}ClF_2N_9O_3$: 664,2 (M+H+); найдено: 664,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,87 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 8,40 - 8,33 (м, 2H), 8,28 (с, 1H), 7,61 - 7,53 (м, 2H), 7,54 - 7,47 (м, 2H), 7,43 - 7,33 (м, 2H), 5,67 (дд, J = 9,9, 4,5 Гц, 1H), 5,08 (дд, J = 11,5, 9,9 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 11,8 Гц, 1H), 2,53 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,03 (с, 9H).
Соединение 105		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{34}ClF_3N_9O_3$: 696,2 (M+H+); найдено: 696,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,87 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 8,41 - 8,28 (м, 2H), 8,20 (д, J = 40,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,19 (м, 6H), 5,66 (дд, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 11,4, 9,8 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,50 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,20 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,33 - 1,21 (м, 2H), 1,08 (с, 2H), 1,01 (с, 9H).
Соединение 106		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{42}ClN_9O_4$: 688,3 (M+H+); найдено: 688,6 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,30 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 3H), 7,47 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,42 - 7,37 (м, 2H), 7,35 (дд, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 5,69 - 5,53 (м, 2H), 5,11 - 4,97 (м, 5H), 4,69 - 4,58 (м, 1H), 2,47 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,28 (с, 9H), 1,01 (с, 9H).

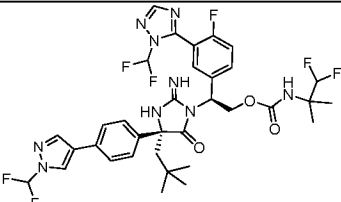
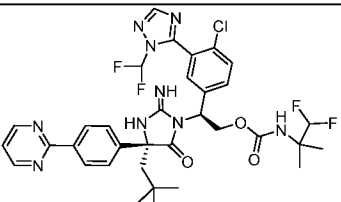
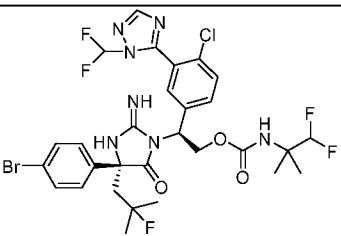
Соединение 107		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{34}ClF_2N_9O_3$: 702,2 (M+H+); найдено: 702,6 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,24 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,83 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 7,57 - 6,97 (м, 13H), 5,53 (дд, J = 9,5, 4,5 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 11,6, 9,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,6, 4,5 Гц, 1H), 2,33 - 2,13 (м, 2H), 0,89 (с, 9H).
Соединение 108		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_2N_{10}O_3$: 703,2 (M+H+); найдено: 703,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,25 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,96 - 7,80 (м, 3H), 7,58 - 7,08 (м, 10H), 5,63 (дд, J = 9,2, 4,5 Гц, 1H), 5,20 (дд, J = 11,6, 9,3 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 11,7, 4,6 Гц, 1H), 2,35 - 2,14 (м, 2H), 0,90 (с, 9H).
Соединение 109		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{31}ClD_3F_5N_{10}O_3$: 752,2 (M+H+); найдено: 752,6 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,46 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,64 - 7,48 (м, 4H), 7,45 - 7,36 (м, 3H), 5,65 (дд, J = 9,8, 4,9 Гц, 1H), 5,10 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 2,47 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,27 (с, 2H), 1,08 (с, 2H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 110		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 752,2 (M+H+); найдено: 752,6 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,32 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,60 - 7,18 (м, 8H), 6,62 (с, 1H), 5,45 (дд, J = 9,3, 4,5 Гц, 1H), 5,04 - 4,94 (м, 1H), 4,69 (дд, J = 11,6, 4,4 Гц, 1H), 2,41 -

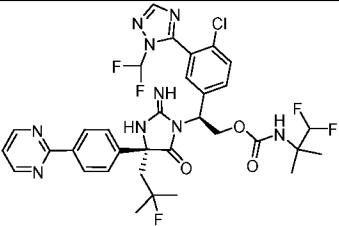
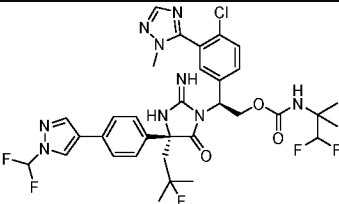
			2,21 (м, 2H), 1,31 - 1,20 (м, 2H), 1,11 - 1,03 (м, 2H), 0,96 (с, 9H).
Соединение 111		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{31}ClF_5N_9O_3$: 720,2 (M+H+); найдено: 720,6 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,74 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 59,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 13,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,27 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 5,66 (дд, J = 9,8, 4,4 Гц, 1H), 5,36 - 5,04 (м, 1H), 4,34 (т, J = 12,4 Гц, 4H), 2,39 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 2,33 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 1,04 (с, 9H).
Соединение 112		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{32}ClF_4N_9O_3$: 714,2 (M+H+); найдено: 714,6 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,85 (дд, J = 4,9, 1,0 Гц, 2H), 8,25 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,15 - 7,99 (м, 3H), 7,85 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,59 - 7,31 (м, 4H), 6,66 (с, 1H), 5,45 (дд, J = 9,6, 4,4 Гц, 1H), 5,09 - 4,85 (м, 1H), 4,70 (дд, J = 11,5, 4,4 Гц, 1H), 2,42 - 2,25 (м, 2H), 1,30 - 1,23 (м, 2H), 1,10 - 1,03 (м, 2H), 0,97 (с, 9H).
Соединение 113		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 784,2 (M+H+); найдено: 784,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,47 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,75 - 7,01 (м, 9H), 5,67 (дд, J = 9,8, 4,9 Гц, 1H), 5,10 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,47 (д, J = 15,2

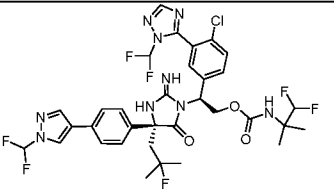
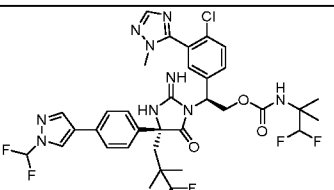
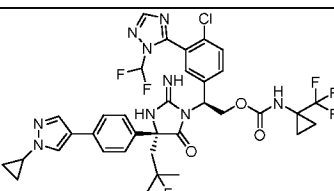
			Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,37 - 1,16 (м, 2H), 1,16 - 1,03 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 114		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{37}ClF_3N_9O_3$: 700,3 (M+H+); найдено: 700,5 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51 (т, J = 59,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 7,40 - 7,31 (м, 2H), 5,65 (дд, J = 9,3, 5,1 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 11,6, 5,1 Гц, 1H), 2,37 (с, 2H), 1,29 (с, 9H), 1,04 (с, 9H).
Соединение 115		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{35}ClF_7N_9O_3$: 786,2 (M+H+); найдено: 786,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,43 (с, 1H), 8,05 (д, J = 31,0 Гц, 2H), 7,70 - 7,07 (м, 9H), 5,58 (с, 1H), 5,15 - 4,98 (м, 1H), 4,64 (дд, J = 11,4, 5,5 Гц, 1H), 2,39 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 2,08 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 1,49 (с, 6H), 0,98 (с, 9H).
Соединение 116		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_4N_8O_3$: 713,2 (M+H+); найдено: 713,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,67 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,80 - 7,68 (м, 3H), 7,62 - 7,52 (м, 2H), 7,52 - 7,41 (м, 2H), 5,69 (дд, J = 9,8, 4,8 Гц, 1H), 5,18 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,42 (д, J = 16 Гц, 1H), 2,89 (д, J = 12 Гц, 1H), 1,27 (д, J = 6,1 Гц,

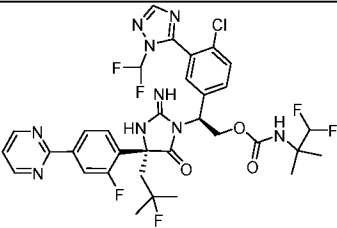
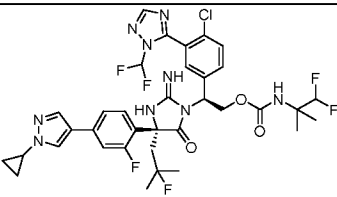
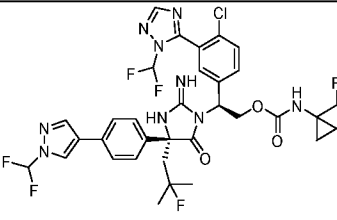
			2H), 1,09 (с, 2H), 1,05 (с, 9H).
Соединение 117		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 746,2 (M+H+); найдено: 746,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,00 - 8,80 (м, 2H), 8,37 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,55 (дд, J = 5,9, 2,8 Гц, 4H), 7,47 - 7,03 (м, 3H), 5,68 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,52 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,19 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,27 (с, 2H), 1,08 (с, 3H), 1,01 (с, 9H).
Соединение 118		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$: 771,2 (M+H+); найдено: 771,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,21 (с, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,85 - 7,02 (м, 9H), 5,67 (дд, J = 9,5, 4,8 Гц, 1H), 5,11 (т, J = 10,7 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,5, 5,1 Гц, 1H), 2,50 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,18 (д, J = 75,4 Гц, 4H), 1,01 (с, 9H).
Соединение 119		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{32}ClF_5N_8O_3S$: 751,2 (M+H+); найдено: 751,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,14 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,76 - 7,02 (м, 8H), 5,73 - 5,58 (м, 1H), 5,10 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,79 - 4,61 (м, 6H), 2,50 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,18 (д, J = 75,3 Гц, 4H), 1,01 (с, 9H).

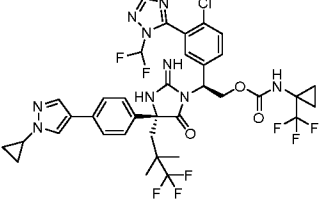
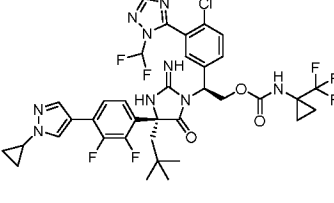
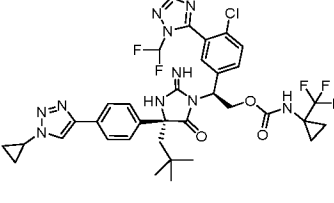
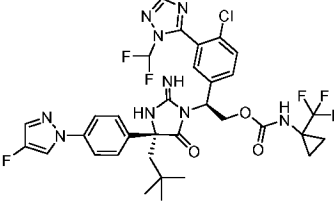
Соединение 120		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{37}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 784,2 (М+Н+); найдено: 784,3 (М+Н+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,87 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 8,28 - 8,01 (м, 5H), 7,91 - 7,77 (м, 4H), 7,69 - 7,11 (м, 6H), 5,69 (дд, J = 10,0, 4,8 Гц, 1H), 5,13 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 11,4, 4,8 Гц, 1H), 2,47 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,19 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,18 (д, J = 74,9 Гц, 4H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 121		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{37}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 784,2 (М+Н+); найдено: 784,3 (М+Н+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,69 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 8,31 - 7,94 (м, 4H), 7,81 - 7,13 (м, 8H), 5,67 (дд, J = 9,6, 4,7 Гц, 1H), 5,22 - 4,99 (м, 1H), 4,71 (дд, J = 11,3, 4,9 Гц, 1H), 2,50 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,22 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,19 (д, J = 74,6 Гц, 4H), 1,02 (с, 8H).
Соединение 122		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{32}ClF_8N_9O_3$: 814,2 (М+Н+); найдено: 814,3 (М+Н+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,24 (с, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,85 - 7,07 (м, 9H), 5,67 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,11 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,6, 4,9 Гц, 1H), 2,49 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,37 - 1,03 (м, 5H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 123		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}F_8N_9O_3$: 768,3 (М+Н+); найдено: 768,2 (М+Н+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,43 (с, 1H), 8,12 (д, J = 35,6 Гц, 3H), 7,74 - 7,19 (м, 9H), 5,65 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,12 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,39 - 1,20

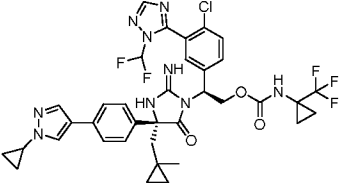
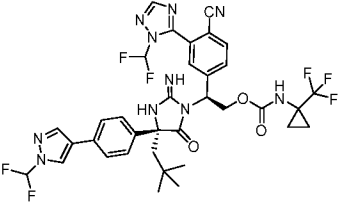
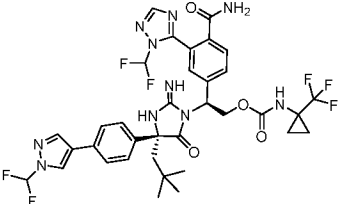
			(м, 2H), 1,08 (с, 2H), 0,99 (с, 9H), 9 (с, 9H).
Соединение 124		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}F_7N_9O_3$: 752,3 (M+H+); найдено: 752,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,43 (с, 1H), 8,08 (с, 2H), 7,70 - 7,20 (м, 9H), 6,13 (т, J = 57,4 Гц, 1H), 5,65 (дд, J = 9,4, 5,2 Гц, 1H), 5,12 - 4,97 (м, 1H), 4,66 (дд, J = 11,5, 5,2 Гц, 1H), 2,44 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 125		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 730,3 (M+H+); найдено: 730,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,88 (дд, J = 4,9, 0,5 Гц, 2H), 8,42 – 8,33 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,60 – 7,57 (м, 1H), 7,56 (д, J = 1,9 Гц, 3H), 7,44-7,16 (т, J = 57 Гц, 1H), 7,41 (тд, J = 4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,14 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,4, 5,1 Гц, 1H), 5,12 – 4,97 (м, 1H), 4,66 (дд, J = 11,6, 5,2 Гц, 1H), 2,50 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 2,23 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,37 – 1,27 (м, 6H), 1,01 (д, J = 0,9 Гц, 9H).
Соединение 126		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{29}H_{30}BrClF_5N_7O$ 3: 734,1 (M+H)/ 736,1(M+H+2); найдено: 734,1(M+H) / 735,9(M+H+2).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,27 (д, J = 0,5 Гц, 1H), 7,64 – 7,60 (м, 1H), 7,60 – 7,56 (м, 1H), 7,54 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,41 – 7,36 (м, 2H), 7,54-7,25 (т, J = 57 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,09 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,63 (дд, J =

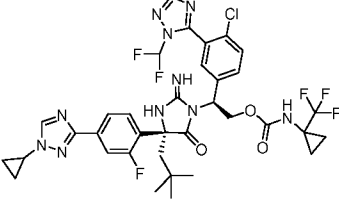
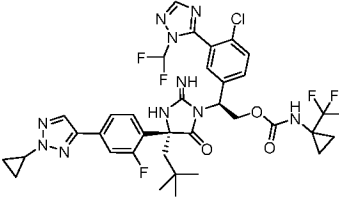
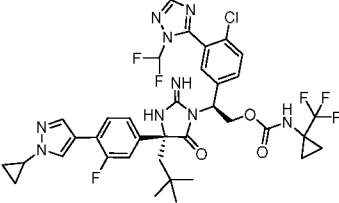
			8,8, 5,4 Гц, 1H), 5,01 – 4,90 (м, 1H), 4,68 (дд, $J = 11,6, 5,5$ Гц, 1H), 2,86 (дд, $J = 15,3, 8,8$ Гц, 1H), 2,51 (дд, $J = 26,2, 15,3$ Гц, 1H), 1,43 (д, $J = 22,2$ Гц, 3H), 1,32 (д, $J = 21,9$ Гц, 3H), 1,28 (с, 6H).
Соединение 127		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 (M+H+); найдено: 734,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,88 (д, $J = 4,9$ Гц, 2H), 8,47 – 8,38 (м, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,62 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,60 (к, $J = 1,0, 0,6$ Гц, 3H), 7,48–7,19 (т, $J = 57$ Гц, 1 H), 7,40 (т, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,10 (т, $J = 57,3$ Гц, 1H), 5,68 (дд, $J = 8,9, 5,3$ Гц, 1H), 5,05 – 4,94 (м, 1H), 4,70 (дд, $J = 11,6, 5,3$ Гц, 1H), 2,97 (дд, $J = 15,4, 8,9$ Гц, 1H), 2,63 (дд, $J = 26,2, 15,4$ Гц, 1H), 1,47 (д, $J = 22,2$ Гц, 3H), 1,35 (д, $J = 21,7$ Гц, 3H), 1,29 (с, 6H).
Соединение 128		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 736,2 (M+H+); найдено: 736,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,48 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,74 – 6,96 (м, 8H), 5,66 (дд, $J = 9,3, 5,0$ Гц, 1H), 5,16 – 4,96 (м, 1H), 4,77 – 4,62 (м, 0H), 3,49 (с, 3H), 2,74 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 2,49 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 1,33 (с, 6H), 1,18 (д, $J = 9,0$ Гц, 6H).

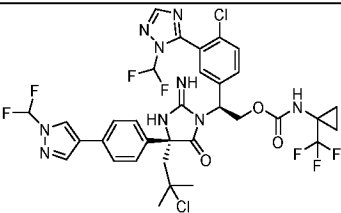
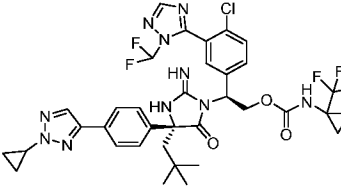
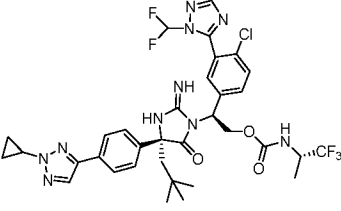
Соединение 129		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 772,2(M+H); найдено 772,0 (M+H).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,46 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,69 – 7,58 (м, 4H), 7,54 – 7,45 (м, 2H), 7,51-7,22(т, $J=57,0$ Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,09 (т, $J = 57,3$ Гц, 1H), 5,66 (дд, $J = 8,9$, 5,3 Гц, 1H), 5,08 – 4,91 (м, 1H), 4,69 (дд, $J = 11,7$, 5,3 Гц, 1H), 2,92 (дд, $J = 15,4$, 8,9 Гц, 1H), 2,58 (дд, $J = 26,2$, 15,4 Гц, 1H), 1,50-1,42 (д, $J = 22,2$ Гц, 3H), 1,37-1,32 (д, $J = 21,7$ Гц, 3H), 1,31 – 1,25 (с, 6H).
Соединение 130		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{35}ClF_7N_9O_3$: 786,2 (M+H+); найдено: 786,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,42 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,89 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 7,57 - 7,47 (м, 5H), 7,35 - 7,18 (м, 5H), 5,48 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,76 (д, $J = 15,2$ Гц, 2H), 1,51 - 1,13 (м, 12H).
Соединение 131		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 778,2 (M+H+); найдено: 778,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,15 - 7,95 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,63 - 7,13 (м, 8H), 5,65 (дд, $J = 9,2$, 5,1 Гц, 1H), 5,05 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,69 (дд, $J = 11,5$, 5,2 Гц, 1H), 3,70 (тт, $J = 7,4$, 3,8 Гц, 1H), 2,90 (дд, $J = 15,4$, 8,7 Гц, 1H), 2,54 (дд, $J = 25,8$, 15,4 Гц, 1H), 1,43 (д, $J = 22,2$ Гц, 3H), 1,35 (д, $J = 21,6$ Гц, 3H), 1,28 - 0,99 (м, 7H).

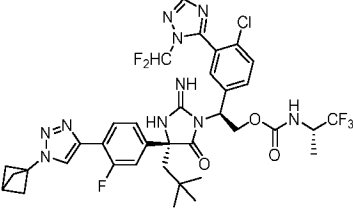
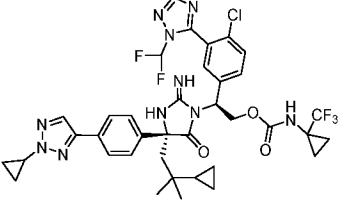
Соединение 132		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 752,2 (M+H+); найдено: 752,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,88 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 8,28 (дд, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 0,4 Гц, 1H), 8,14 (дд, J = 14,0, 1,7 Гц, 1H), 7,78 – 7,67 (м, 2H), 7,62 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58-7,30(т, J=57Гц, 1H), 7,56 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 6,10 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 8,2, 5,8 Гц, 1H), 4,97 (дд, J = 11,6, 8,3 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,5, 5,7 Гц, 1H), 2,96 – 2,79 (м, 2H), 1,53 (д, J = 2,0 Гц, 3H), 1,47 (д, J = 2,9 Гц, 3H), 1,30 (дд, J = 3,2, 1,6 Гц, 6H).
Соединение 133		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 780,2 (M+H+); найдено: 780,1 (M+H+).	
Соединение 134		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{30}ClF_8N_9O_3$: 788,2 (M+H+); найдено: 788,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,45 (с, 1H), 8,23 - 7,96 (м, 2H), 7,72 - 7,10 (м, 9H), 5,66 (дд, J = 9,2, 5,2 Гц, 1H), 5,05 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 11,5, 5,1 Гц, 1H), 2,91 (дд, J = 15,4, 8,6 Гц, 1H), 2,55 (дд, J = 25,7, 15,4 Гц, 1H), 1,44 (д, J = 22,2 Гц, 3H), 1,35 (д, J = 21,6 Гц, 3H), 1,24 (к, J = 5,8, 5,2 Гц, 2H), 1,05 (с, 2H).

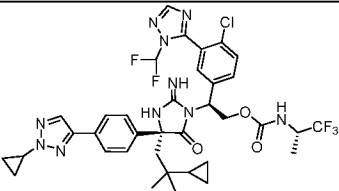
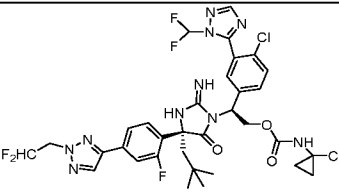
Соединение 135		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{34}ClF_8N_9O_3$: 828,2 (M+H+); найдено: 828,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,03 (д, J = 39,0 Гц, 2H), 7,83 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,61 - 7,21 (м, 8H), 5,67 (дд, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 5,23 - 4,99 (м, 1H), 4,69 (дд, J = 11,7, 4,9 Гц, 1H), 3,71 (тт, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 2,74 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,24 - 0,99 (м, 10H).
Соединение 136		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{35}ClF_7N_9O_3$: 810,2 (M+H+); найдено: 810,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,20 - 8,05 (м, 3H), 7,88 (т, J = 1,1 Гц, 1H), 7,76 - 7,35 (м, 5H), 7,12 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 11,6, 4,8 Гц, 1H), 3,73 (тт, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 2,38 (к, J = 15,2 Гц, 2H), 1,30 - 1,23 (м, 2H), 1,17 - 1,04 (м, 6H), 1,02 (с, 9H).
Соединение 137		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 775,2 (M+H+); найдено: 775,0 (M+H+).	
Соединение 138		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$: 752,2 (M+H+); найдено: 752,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,33 - 8,27 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,70 - 7,68 (м, 2H), 7,62 - 7,50 (м, 4H), 7,48-7,19 (т, J = 57,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,67 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,13 - 5,03 (м, 1H), 4,69 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,48 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,2 Гц,

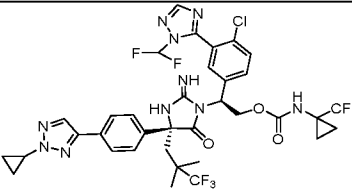
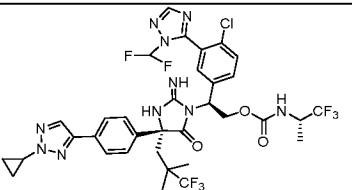
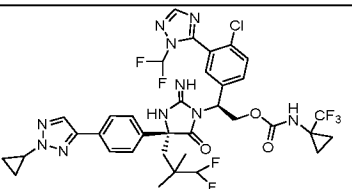
			1H), 1,36 – 1,18 (м, 2H), 1,08 (с, 2H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 139		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 776,2 (M+H+); найдено: 772,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,20 - 7,99 (м, 2H), 7,87 - 7,18 (м, 9H), 5,69 (дд, J = 9,4, 4,9 Гц, 1H), 5,22 - 4,99 (м, 1H), 4,73 (дд, J = 11,7, 4,9 Гц, 1H), 3,70 (тт, J = 7,3, 3,8 Гц, 1H), 2,30 (д, J = 3,7 Гц, 2H), 1,24 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 1,17 - 1,03 (м, 4H), 1,01 (с, 3H), 0,42 (дд, J = 57,5, 20,9 Гц, 4H).
Соединение 140		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{33}F_7N_{10}O_3$: 775,3 (M+H+); найдено: 775,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,44 (с, 1H), 8,20 - 7,88 (м, 3H), 7,75 - 7,17 (м, 8H), 5,75 (дд, J = 9,4, 5,2 Гц, 1H), 5,08 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 2,48 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,16 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,42 - 1,04 (м, 4H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 141		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{35}F_7N_{10}O_4$: 793,3 (M+H+); найдено: 793,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 - 6,88 (м, 10H), 5,72 (дд, J = 9,8, 4,9 Гц, 1H), 5,11 (т, J = 10,7 Гц, 1H), 4,78 - 4,64 (м, 1H), 2,48 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,16 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,34 - 1,08 (м, 4H), 1,00 (с, 9H).

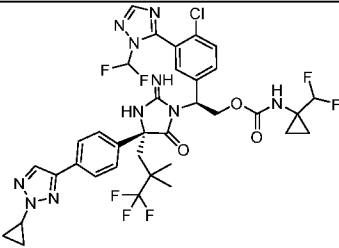
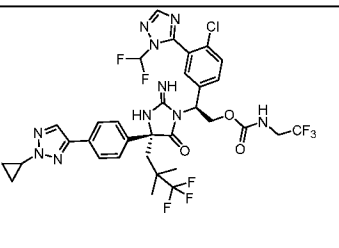
Соединение 142		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$: 793,2 (M+H+); найдено: 793,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,56 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 7,74 – 7,65 (м, 3H), 7,57-7,28(т, J=57,2 Гц, 1H), 7,52 – 7,43 (м, 2H), 5,68 (дд, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 5,20 – 5,09 (м, 1H), 4,73 (дд, J = 11,6, 4,9 Гц, 1H), 3,81 (тт, J = 7,3, 3,8 Гц, 1H), 2,48 – 2,30 (м, 2H), 1,31 – 1,25 (м, 2H), 1,25 – 1,18 (м, 2H), 1,18 – 1,11 (м, 2H), 1,08 (м, 2H), 1,03 (с, 9H).
Соединение 143		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$: 793,2 (M+H+); найдено: 793,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,18 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,72 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 – 7,52 (м, 2H), 7,56-7,28 (т, J = 57 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,44-7,36 (м, 1H), 5,67 (дд, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H), 5,14 (дд, J = 11,5, 9,5 Гц, 1H), 4,11 (тт, J = 7,5, 3,8 Гц, 1H), 2,43 – 2,28 (м, 2H), 1,37 – 1,31 (м, 2H), 1,27 (дт, J = 7,7, 3,8 Гц, 2H), 1,15 (тт, J = 7,7, 5,4 Гц, 2H), 1,11 – 1,06 (м, 2H), 1,03 (с, 9H).
Соединение 144		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 792,2 (M+H+); найдено: 792,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,10 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,88 (дд, J = 1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,65 – 7,55 (м, 3H), 7,49-7,20 (т, J=57 Гц, 1H), 7,27 – 7,20 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 5,67 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,15 – 5,04

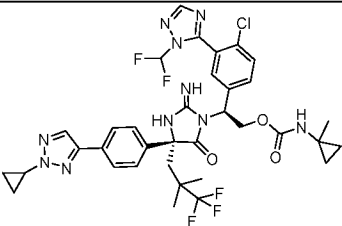
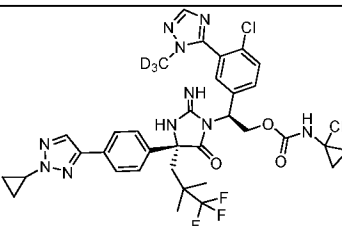
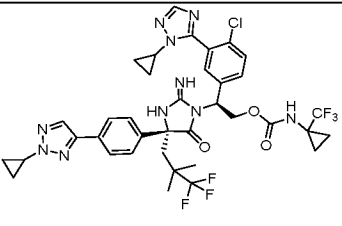
			(м, 1H), 4,69 (дд, $J = 11,6, 4,9$ Гц, 1H), 3,73 (тт, $J = 7,3, 3,9$ Гц, 1H), 2,43 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,14 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,30 – 1,25 (м, 2H), 1,20 – 1,13 (м, 2H), 1,13 – 1,09 (м, 2H), 1,09 – 1,05 (м, 2H), 0,99 (с, 9H).
Соединение 145		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{30}Cl_2F_7N_9O_3$: 804,2 (M+H+); найдено: 804,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,40 (с, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,60 – 7,03 (м, 9H), 5,47 (с, 1H), 5,00 (д, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,76 – 4,61 (м, 1H), 3,13 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 2,93 (д, $J = 14,8$ Гц, 1H), 1,61 (д, $J = 6,3$ Гц, 6H), 1,13 (д, $J = 69,0$ Гц, 4H).
Соединение 146		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 775,3 (M+H+); найдено: 775,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 (м, 2H), 7,77 (д, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,62 – 7,42 (м, 4H), 7,32 (т, $J = 57,2$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,66 (дд, $J = 9,5, 5,0$ Гц, 1H), 5,15 – 4,99 (м, 1H), 4,69 (дд, $J = 11,5, 5,0$ Гц, 1H), 4,12 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 2,48 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,15 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,36 (тдд, $J = 5,2, 4,4, 2,1$ Гц, 2H), 1,28 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,19 – 1,12 (м, 2H), 1,08 (с, 2H), 1,00 (с, 9H).
Соединение 147		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{37}ClF_5N_{10}O_3$: 763,3 (M+H+); найдено: 763,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,01 (м, 2H), 7,88 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,83 – 7,70 (м, 2H), 7,63 – 7,51 (м, 2H), 7,53 – 7,44 (м, 2H), 7,27 (д, $J = 57,2$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,74 (дд, $J = 9,7, 4,9$ Гц, 1H), 5,11

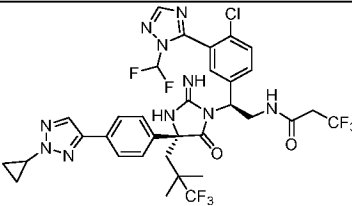
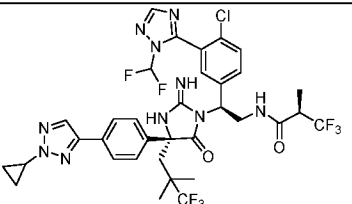
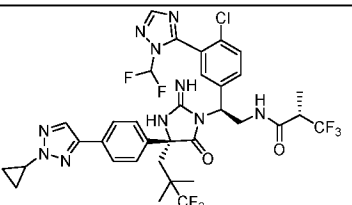
			(дд, $J = 11,6, 9,7$ Гц, 1H), 4,73 (дд, $J = 11,6, 5,0$ Гц, 1H), 4,31 (к, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,12 (дт, $J = 7,5, 3,7$ Гц, 1H), 2,48 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,17 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,39 - 1,31 (м, 2H), 1,29 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,16 (ттд, $J = 8,1, 5,1, 0,8$ Гц, 2H), 1,01 (с, 9H).
Соединение 148		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{37}ClF_6N_{10}O_3$: 807,3 (M+H+); найдено: 807,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,29 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 8,09 (дд, $J = 8,6, 7,8$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,65 – 7,54 (м, 2H), 7,50-7,20 (т, $J = 57$ Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,17 (т, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,75 (дд, $J = 9,6, 5,0$ Гц, 1H), 5,15 – 5,05 (м, 1H), 4,78 – 4,71 (м, 1H), 4,38 – 4,25 (м, 1H), 2,76 (с, 1H), 2,49 (с, 6H), 2,47 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,17 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,29 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,01 (с, 9H).
Соединение 149		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{37}H_{38}ClF_5N_{10}O_3$: 801,3 (M+H+); найдено: 801,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,56 – 7,49 (м, 4H), 7,26 (т, $J = 57$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 5,02 (дд, $J = 11,2, 8,8$ Гц, 1H), 4,66 (дд, $J = 11,1, 5,8$ Гц, 1H), 4,10 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 2,37 (д, $J = 14,7$ Гц, 1H), 2,06 (д, $J = 14,7$ Гц, 1H), 1,39 – 1,32 (м, 2H), 1,21 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 1,18 – 1,10 (м, 2H), 1,03 (д, $J = 2,5$ Гц, 2H), 0,80 (с, 3H), 0,77 (с,

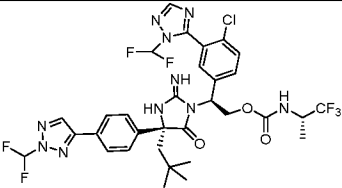
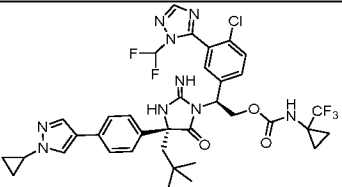
			3H), 0,76-0,69 (м, 1H), 0,30 – 0,13 (м, 4H).
Соединение 150		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{38}ClF_5N_{10}O_3$: 789,3 (M+H+); найдено: 789,5 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,72 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,56 – 7,48 (м, 4H), 7,42 – 7,14 (т, J = 57 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,57 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 5,08 (дд, J = 11,3, 8,9 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,4, 5,6 Гц, 1H), 4,28 (п, J = 7,3 Гц, 1H), 4,10 (тт, J = 7,5, 3,8 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 1,40 – 1,32 (м, 2H), 1,27 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,19 – 1,11 (м, 2H), 0,82 (с, 3H), 0,81(с, 3H), 0,76-0,69(м, 1H), 0,37 – 0,16 (м, 4H).
Соединение 151		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{34}ClF_8N_{10}O_3$: 817,2 (M+H+); найдено: 817,9 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,16 (д, J = 2,1 Гц, 3H), 7,81 – 7,52 (м, 5H), 7,51 – 7,22 (м, 3H), 6,36 (тт, J = 54,8, 4,0 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 5,23 – 5,07 (м, 1H), 4,91 (тд, J = 13,8, 4,0 Гц, 2H), 4,74 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,53 – 2,21 (м, 2H), 1,26 (д, J = 6,1 Гц, 2H), 1,03 (с, 11H).

Соединение 152		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{33}ClF_8N_{10}O_3$: 829,2 (M+H+); найдено: 829,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 (м, 2H), 7,92 - 6,96 (м, 9H), 5,68 (дд, $J = 9,6, 4,8$ Гц, 1H), 5,23 - 5,04 (м, 1H), 4,69 (дд, $J = 11,8, 4,8$ Гц, 1H), 4,12 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 2,77 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 2,47 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 1,46 - 1,00 (м, 14H).
Соединение 153		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_3$, 817,2(M+H); Found, 817,2(M+H).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 7,87 - 7,78 (м, 2H), 7,63 - 7,42 (м, 5H), 7,34 - 7,04 (м, 2H), 5,75 (дд, $J = 9,6, 5,0$ Гц, 1H), 5,10 (дд, $J = 11,7, 9,7$ Гц, 1H), 4,75 (дд, $J = 11,8, 5,1$ Гц, 1H), 4,31 (гептет, $J = 7,7, 7,1$ Гц, 1H), 4,12 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 2,75 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 2,47 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 1,42 - 1,08 (м, 14H).
Соединение 154		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{34}ClF_7N_{10}O_3$, 811,2(M+H); найдено 811,4(M+H).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,99 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,55 - 7,51 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,29 (т, $J = 57$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 5,86-5,58 (м, 1H), 5,53 (с, 1H), 5,13 - 4,99 (м, 1H), 4,65 (дд, $J = 11,3, 5,2$ Гц, 1H), 4,18 - 4,02 (м, 1H), 2,50 - 2,20 (м, 2H), 1,37-1,32 (м, 2H), 1,26 - 1,22 (м, 2H), 1,19 - 1,03 (м, 4H), 1,01 (с, 3H), 0,98 (с, 3H).

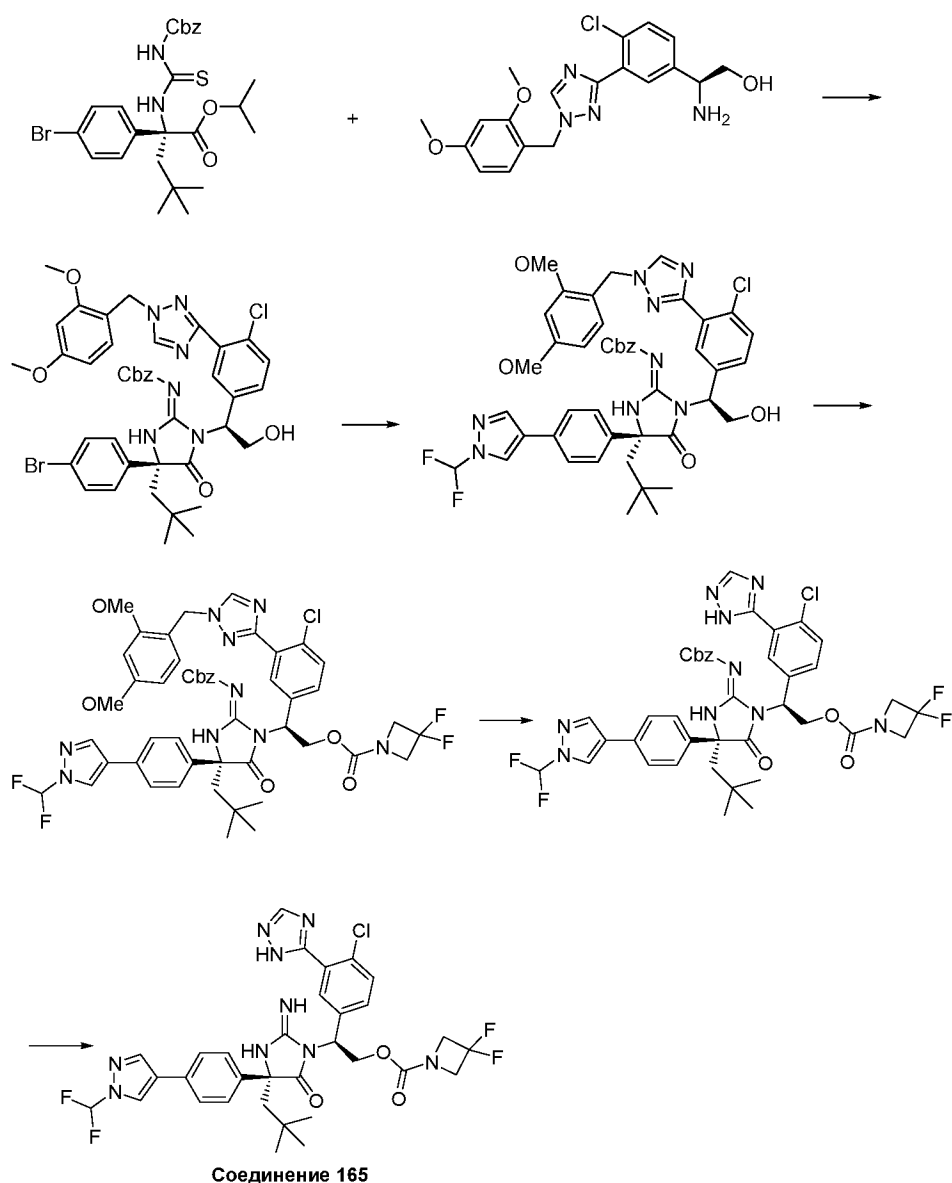
Соединение 155		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{34}ClF_7N_{10}O_3$: 811,2 (M+H+); найдено: 811,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,00 (м, 2H), 7,84 – 7,75 (м, 2H), 7,61 – 7,47 (м, 4H), 7,32 (т, J = 57,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,77 (т, J = 56,7 Гц, 1H) 5,68 – 5,60 (м, 1H), 5,09 (дд, J = 11,6, 9,6 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 11,6, 4,9 Гц, 1H), 4,12 (тт, J = 7,5, 3,8 Гц, 1H), 2,74 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,39 – 1,32 (м, 2H), 1,19 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,18-1,13 (м, 2H), 1,09 – 1,04 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H).
Соединение 156		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{31}ClF_8N_{10}O_3$, 803,2 (M+H+); найдено 803,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,00 (м, 2H), 7,81 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,60 – 7,52 (м, 2H), 7,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,32 (т, J = 57,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 5,15 (дд, J = 11,7, 9,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 11,7, 4,9 Гц, 1H), 4,12 (тт, J = 7,5, 3,8 Гц, 1H), 3,88 – 3,71 (м, 2H), 2,75 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,39 – 1,33 (м, 2H), 1,19 (с, 6H), 1,16 (ддд, J = 7,3, 2,6, 0,9 Гц, 2H).

Соединение 157		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$, 775,3(M+H); найдено 775,6 (M+H).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,005 (с, 1H), 7,995 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,77(с, 1H), 7,61 – 7,37 (м, 4H), 7,46-7,17 (т, $J=57$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,59 (дд, $J=9,4, 5,0$ Гц, 1H), 5,09 – 4,98 (м, 1H), 4,64 (дд, $J=11,6, 5,0$ Гц, 1H), 4,11 (тт, $J=7,6, 3,8$ Гц, 1H), 2,71 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 2,41 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 1,40 – 1,32 (м, 2H), 1,31 (с, 3H), 1,21 – 1,09 (м, 8H), 0,68 (с, 2H), 0,58 (д, $J=5,3$ Гц, 2H).
Соединение 158		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{32}D_3ClF_6N_{10}O_3$, 796,3 (M+H); найдено 796,3 (M+H).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,01 (с, 1H), 7,92 - 7,71 (м, 3H), 7,65 - 7,42 (м, 4H), 7,07 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 5,67 (дд, $J=9,6, 4,7$ Гц, 1H), 5,12 (т, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J=11,7, 4,7$ Гц, 1H), 4,12 (тт, $J=7,5, 3,8$ Гц, 1H), 2,78 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 2,47 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 1,45 - 1,00 (м, 15H).
Соединение 159		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{37}H_{37}ClF_6N_{10}O_3$, 819,3(M+H); найдено 819,4(M+H).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,02 (с, 1H), 7,88 - 7,74 (м, 3H), 7,62 - 7,43 (м, 4H), 5,66 (дд, $J=9,5, 4,8$ Гц, 1H), 5,18 - 5,05 (м, 1H), 4,71 (дд, $J=11,6, 4,8$ Гц, 1H), 4,12 (тт, $J=7,6, 3,9$ Гц, 1H), 2,79 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 2,47 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 1,40 - 1,00 (м, 18H).

Соединение 160		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{31}ClF_8N_{10}O_2$, 787,2(М+Н); найдено 787,3(М+Н).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,80 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,60 – 7,50 (м, 4H), 7,32 (т, J = 57,2 Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,30 (дд, $J = 14,1$, 9,1 Гц, 1H), 4,18 – 4,06 (м, 1H), 3,98 (дд, $J =$ 14,0, 6,0 Гц, 1H), 3,17 – 2,91 (м, 2H), 2,76 – 2,47 (м, 2H), 1,39 – 1,32 (м, 2H), 1,17 (с, 3H), 1,16 – 1,11 (м, 2H), 1,08 (с, 3H).
Соединение 161		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_2$, 801,2(М+Н); найдено 801,5(М+Н).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,01 (м, 2H), 7,82 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,57 – 7,52 (м, 4H), 7,32 (т, $J = 57,2$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,62 (дд, $J = 9,2$, 5,6 Гц, 1H), 4,29 (дд, $J = 14,0$, 9,4 Гц, 1H), 4,12 (тт, $J =$ 7,5, 3,8 Гц, 1H), 4,01 (дд, $J = 14,0$, 5,7 Гц, 1H), 3,26 – 3,08 (м, 1H), 2,66 (с, 2H), 1,39 – 1,32 (м, 2H), 1,29 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,17 – 1,11 (м, 2H), 1,03 (с, 3H).
Соединение 162		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_2$, 801,2(М+Н); найдено 801,6(М+Н).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,04 (д, J = 0,4 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,81 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,53 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,45 – 7,16 (т, $J = 57$ Гц, 1H) 7,19 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 5,49 (дд, $J = 8,6$, 5,8 Гц, 1H), 4,39 (дд, $J = 14,1$,

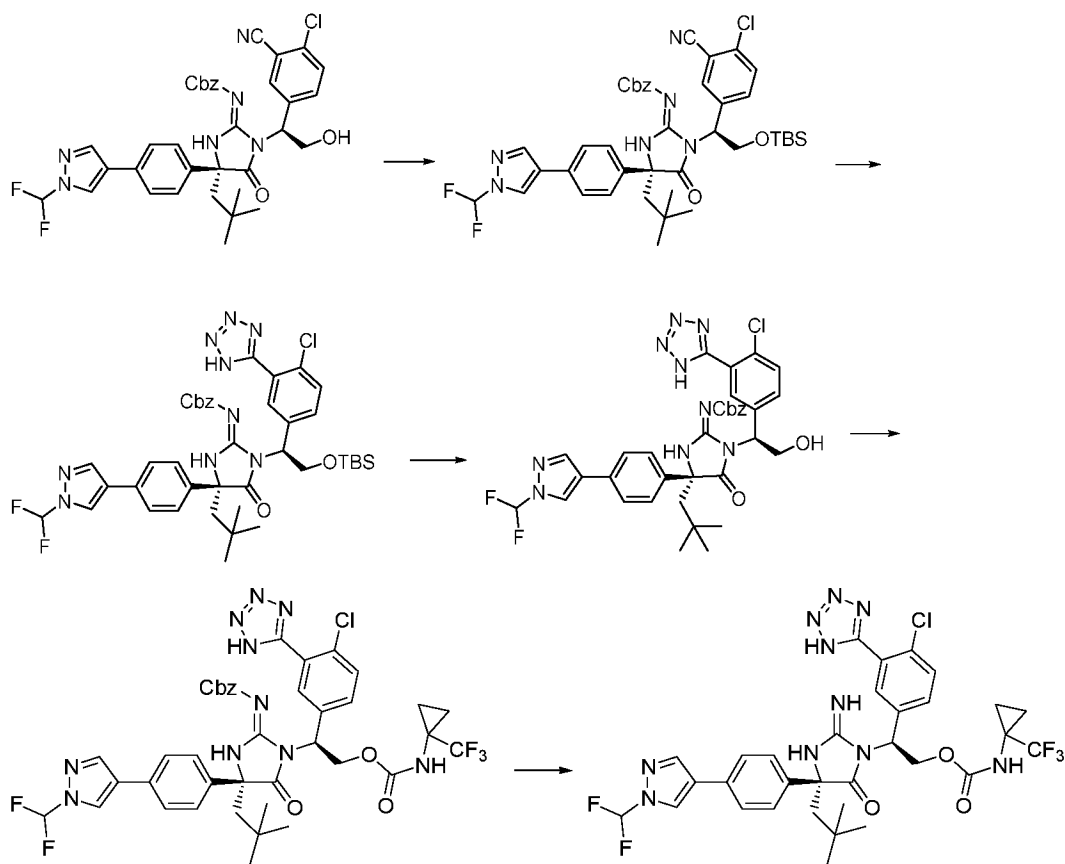
			8,6 Гц, 1H), 4,11 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J = 14,0, 5,8$ Гц, 1H), 3,21 – 3,06 (м, 1H), 2,77 – 2,54 (м, 2H), 1,39 – 1,31 (м, 2H), 1,27 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,21 – 1,10 (м, 2H), 1,04 (с, 3H).
Соединение 163		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{32}ClF_7N_{10}O_3$, 773,2 (M+H); найдено 772,2 (M).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,45 (с, 1H), 8,06 (д, $J = 36,3$ Гц, 2H), 7,75 – 7,05 (м, 10H), 5,73 (дд, $J = 9,6, 5,0$ Гц, 1H), 5,10 (дд, $J = 11,6, 9,7$ Гц, 1H), 4,74 (дд, $J = 11,6, 5,1$ Гц, 1H), 4,30 (п, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,46 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,16 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,29 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,01 (с, 9H).
Соединение 164		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{37}ClF_5N_9O_3$, 774,3(M+H); найдено 774,3(M+H).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,06 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,82 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,61 – 7,48 (м, 4H), 7,47-7,19 (т, $J = 57$ Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 5,66 (дд, $J = 9,6, 5,0$ Гц, 1H), 5,09 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,69 (дд, $J = 11,5, 5,0$ Гц, 1H), 3,76 – 3,66 (м, 1H), 2,47 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,14 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,30-1,25 (м, 2H), 1,18 – 1,12 (м, 2H), 1,11 – 1,05 (м, 4H), 1,00 (с, 9H).

Пример 48: Получение соединения 165



- Получение (S)-2-((R)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-
 5 (дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-
 оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1-(2,4-диметоксибензил)-1H-1,2,4-
 триазол-3-ил)фенил)этил-3,3-дифторацетидин-1-карбоксилата: (S)-2-((R)-
 2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-
 ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1-(2,4-
 10 диметоксибензил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этил-3,3-дифторацетидин-1-
 карбоксилат получали способом получения бензил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(3-

- метилпиридин-2-ил)фенил)-2-((циклопропилкарбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата, описанным в **примере 12**, за исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(2,4-диметоксибензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этан-1-ол вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида и использовали 3,3-дифторазетидин вместо циклопропиламина.
- Получение (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-3,3-дифторазетидин-1-карбоксилата: Смесь (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1-(2,4-диметоксибензил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)этил-3,3-дифторазетидин-1-карбоксилата (129 мг, 0,13 ммоль) и дигидрата сульфата аммония-церия (IV) (1650 мг, 2,62 ммоль) в воде (5 мл) и ацетонитриле (5 мл) нагревали при 60 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.
- Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- Получение соединения **165**: Смесь (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-3,3-дифторазетидин-1-карбоксилата в ДХМ (0,5 мл) и ТФК (1 мл) нагревали при 40 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта.
- Пример 49: Получение соединения 166**



Соединение 166

- Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлор-3-цианофенил)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: К раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-цианофенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (110 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли имидазол (33 мг, 0,49 ммоль) и *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (49 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc /гексаны) с получением продукта.

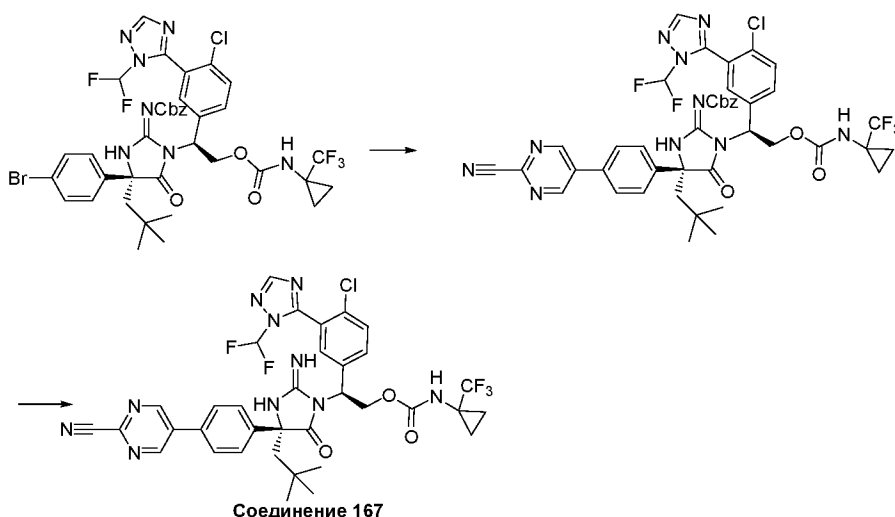
- Получение **бензил-((R)-1-((S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлор-3-(1H-тетразол-5-ил)фенил)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: Смесь бензил-((R)-1-((S)-2-((трет-
- 5 бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлор-3-цианофенил)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (30 мг, 0,038 ммоль), азидотриметилсилана (0,05 мл, 0,38 ммоль) и оксида ди-н-бутилолова (3,8 мг, 0,015 ммоль) в толуоле (1,0 мл) нагревали при 90 °С в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли еще одну
- 10 порцию азидотриметилсилана (0,05 мл, 0,38 ммоль) и оксида ди-н-бутилолова (3,8 мг, 0,015 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 90 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 15 Получение **бензил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(1H-тетразол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: Смесь бензил-((R)-1-((S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-хлор-3-(1H-тетразол-5-
- 20 ил)фенил)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (18 мг, 0,022 ммоль), фторида тетрабутиламмония в ТГФ (1,0 М, 0,04 мл) и уксусной кислоты (0,007 мл, 0,13 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, оба с
- 25 содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта.
- Получение **бензил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(1H-тетразол-5-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: Смесь бензил-((R)-1-((S)-1-(4-
- 30 хлор-3-(1H-тетразол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-

илиден)карбамата (7 мг, 0,0097 ммоль), 1-изоцианато-1-(трифторметил)циклопропана в толуоле (1,13 М, 0,086 мл) и CuCl (0,96 мг, 0,0097 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение соединения **166**: Раствор бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-тетразол-5-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (8 мг, 0,0092 ммоль) в ТФК (1,0 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта.

15

Пример 50: Получение соединения **167**



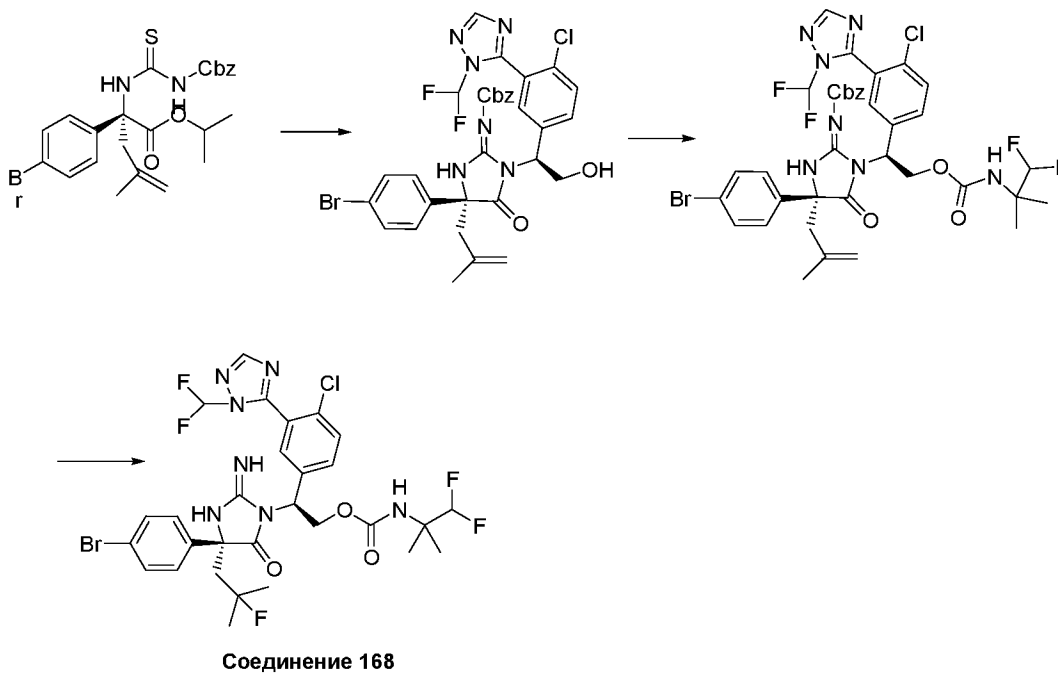
Получение соединения **167**: К раствору бензил-((*R*)-4-(4-бромфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (0,03 г, 0,034 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (0,6 мл) добавляли пинаколовый эфир 2-цианопиримидин-5-

20

бороновой кислоты (0,04 г, 0,017 моль),
тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (6 мг, 0,0017 моль) и карбонат калия
(11 мг, 0,017 ммоль) и перемешивали при 85 °С в течение 1 часа.

Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония
5 и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$,
фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали
колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением
продукта (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(2-
10 цианопиримидин-5-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-
хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1-
(трифторметил)циклопропил)карбамата. Затем полученное соединение
растворяли в дихлорметане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл). Смесь
нагревали при 60 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали и очищали
обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, оба с содержанием 0,1%
15 ТФК) с получением продукта.

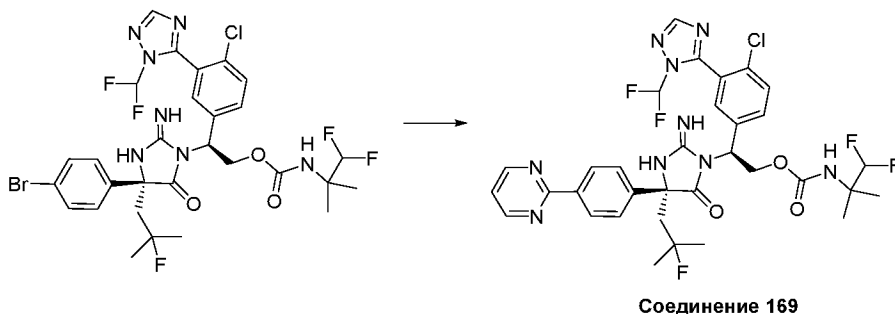
Пример 51: Получение соединения 168



Получение (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-бромфенил)-4-(2-метилаллил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил (1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата: (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-бромфенил)-4-(2-метилаллил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)карбамат получали способом получения бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пирозол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата, описанным в **примере 20**, за исключением, того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-4-фторфенил)этан-1-ол вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола и использовали 1,1-дифтор-2-изоцианато-2-метилпропан вместо 1-изоцианато-1-(трифторметил)циклопропана.

Получение соединения **168**: (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-бромфенил)-4-(2-метилаллил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)карбамат (200 мг, 0,23 моль) обрабатывали HF-мочевинной (70%, 8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь добавляли в колбу с насыщенным раствором NaHCO₃ и ДХМ на ледяной бане. Разделяли два слоя и экстрагировали водную фазу ДХМ. Объединенные органические фазы сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH в (3/1) ДХМ/гексаны) с получением продукта.

Пример 52: Получение соединения 169



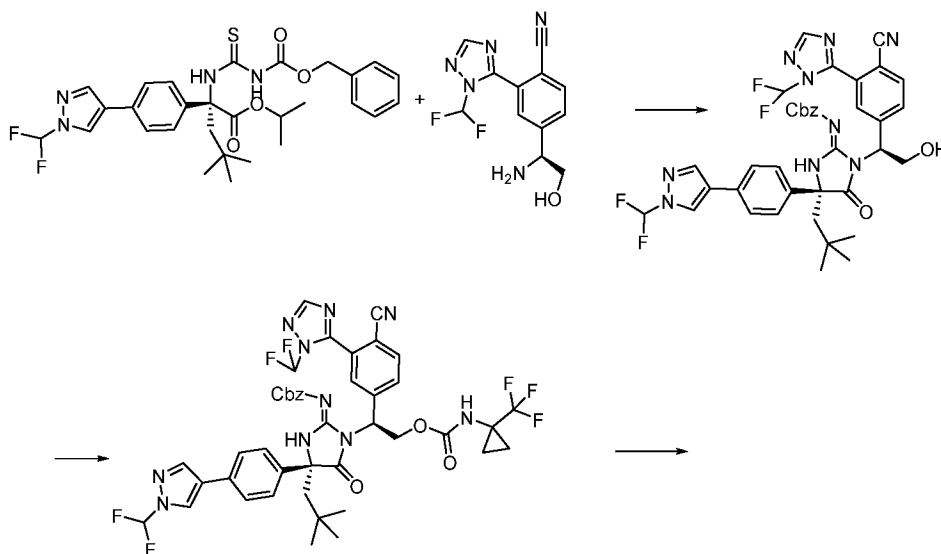
Получение соединения **169**: К очищенному продуванием азота раствору (*S*)-2-((*R*)-4-(4-бромфенил)-4-(2-фтор-2-метилпропил)-2-имино-5-

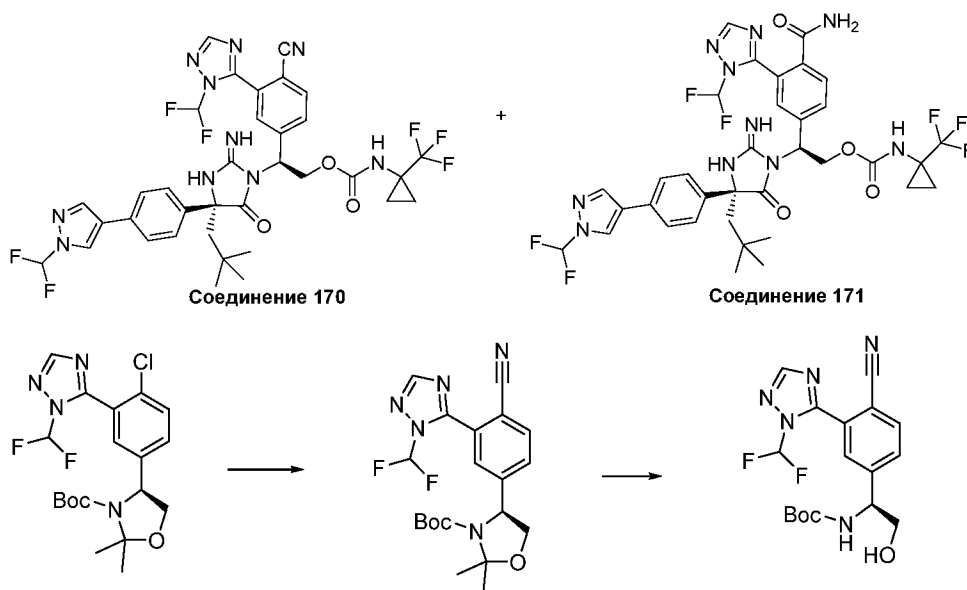
5 оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)карбамата (95 мг, 0,13 ммоль) в диоксане (3,0 мл) добавляли 2-(трибутилстаннил)пиримидин (75 мг, 0,19 ммоль) и $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (17 мг, 0,033 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 2 минут и перемешивали при 90 °С 20 минут.

10 Реакционную смесь обрабатывали водным раствором KF и EtOAc.

Органический слой отделяли и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/ H_2O , оба с содержанием 0,1% ТФК) с получением продукта.

15 Пример 53: Получение соединения 170 и соединения 171





Соединение 170 и соединение 171 получали способом получения **соединения 20**, за исключением того, что использовали (*S*)-4-(1-амино-2-

5 гидроксипропил)-2-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)бензонитрил вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида. Для окончательного снятия защиты Cbz использовали неразбавленную ТФК вместо трибромида бора и нагревали реакционную смесь при 60 °С в течение 2 часов. Два продукта разделяли с помощью

10 ВЭЖХ.

Получение ***трет*-бутил-(*S*)-4-(4-циано-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата**: Смесь *трет*-бутил-(*S*)-4-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата (0,3 г, 0,7 ммоль), 2-

15 дициклогексилфосфино-2', 6'-диметоксибифенила (61 мг, 0,14 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (256 мг, 0,28 ммоль), цианида цинка (493 мг, 4,21 ммоль) и карбоната калия (290 мг, 2,1 ммоль) в ДМФА (1 мл) продували аргоном в течение 15 минут и затем нагревали при 120 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит.

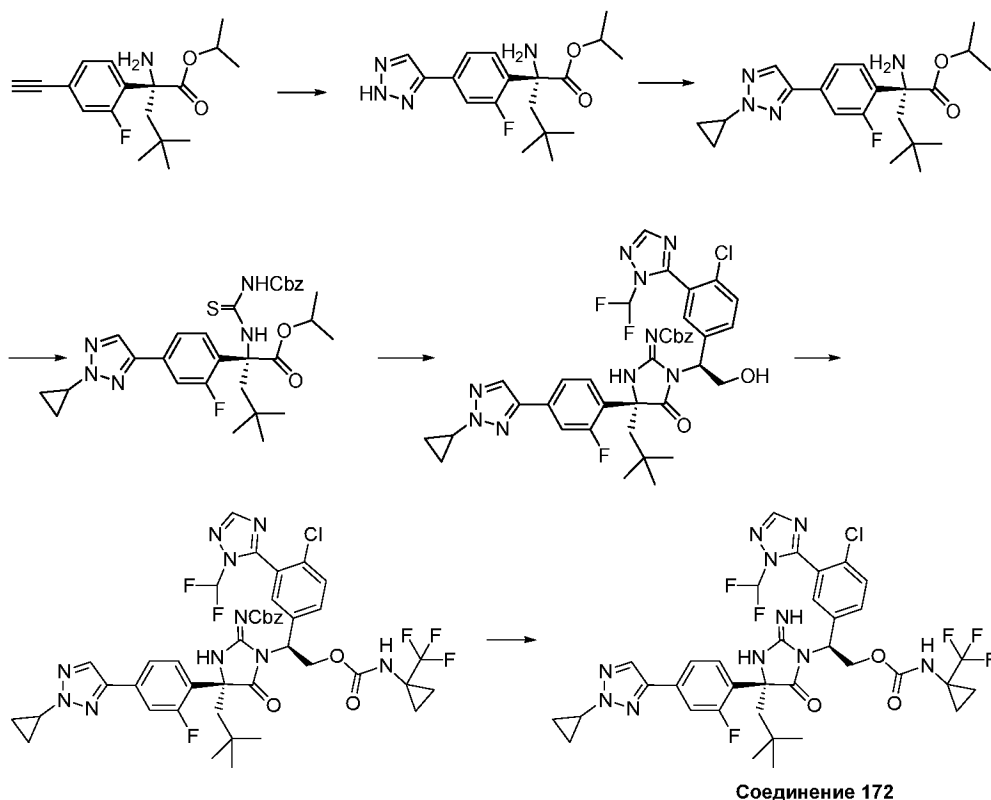
20 Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат и промывочный раствор объединяли, концентрировали и очищали остаток колоночной

хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение *трет*-бутил-(*S*)-(1-(4-циано-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата: Раствор *трет*-бутил-

- 5 (*S*)-4-(4-циано-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата (41,3 мг, 0,098 ммоль) в смеси трифторуксусная кислота/вода (3:1, 4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем смесь концентрировали досуха. Неочищенный материал напрямую использовали для следующей реакции
- 10 без дополнительной очистки.

Пример 54: Получение соединения 172



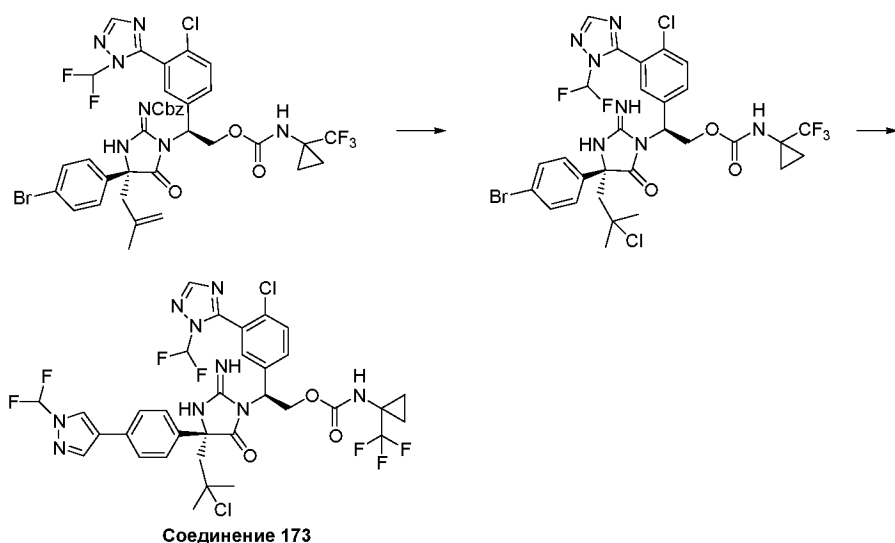
- 15 Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(2-фтор-4-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата: К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-этинил-2-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата (320 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли азидотриметилсилан (0,2 мл, 1,45 ммоль) и тиофен-2-

- карбоксилат меди (I) (41 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли дополнительное количество азидотриметилсилана (0,2 мл, 1,45 ммоль) и тиюфен-2-карбоксилата меди (I) (41 мг, 0,16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 30 минут. Добавляли дополнительное количество азидотриметилсилана (0,8 мл, 5,8 ммоль) и тиюфен-2-карбоксилата меди (I) (41 мг, 0,16 ммоль) добавляли и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Разделяли два слоя и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 15 Получение **изопропил-(R)-2-амино-2-(4-(1-циклопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата**: Смесь изопропил-(R)-2-амино-2-(2-фтор-4-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (116 мг, 0,33 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (85%, 376 мг, 3,72 ммоль), ацетата меди (II) (181 мг, 1,0 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (0,70 мл, 4,0 ммоль) и пиридина (0,32 мл, 4,0 ммоль) нагревали при 100 °C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли EtOAc, промывали 3% раствором хлорида лития и затем насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением продукта (20 мг, 15%).
- 25 Затем получали **соединение 172** способом, описанным для получения **примера 20**, за исключением того, что использовали изопропил-(R)-2-амино-2-(4-(1-циклопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-2-фторфенил)-4,4-диметилпентаноат вместо изопропил-(R)-2-(3-
- 30

((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата и использовали (*S*)-2-амино-2-(3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-4-фторфенил)этан-1-ол вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола.

5

Пример 55: Получение соединения 173



Получение (*S*)-2-((*R*)-4-(4-бромфенил)-4-(2-хлор-2-метилпропил)-2-имино-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата:

10

Раствор бензил-((*R*)-4-(4-бромфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-(((1-

(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(2-метилаллил)-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (100 мг, 0,12 ммоль) и метанола

15

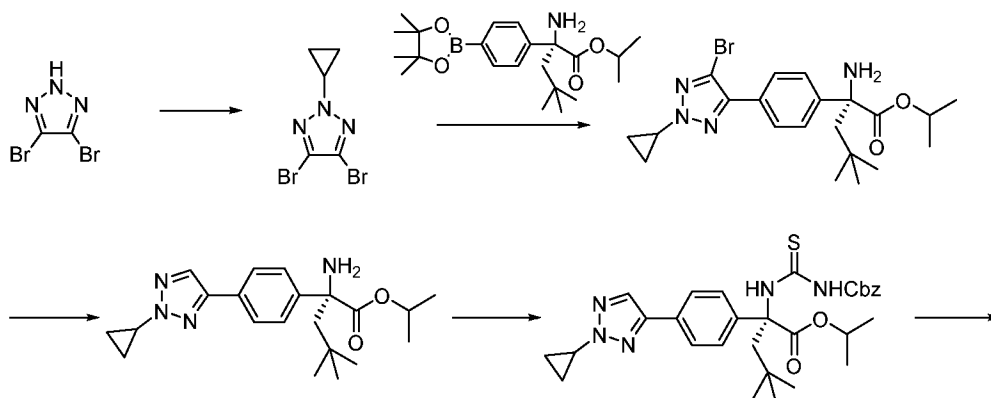
(0,047 мл, 0,15 ммоль) в ДХМ (2 мл) охлаждали в атмосфере азота на ледяной бане. К охлажденному маслянистому раствору по каплям добавляли тетрахлорид титана в ДХМ (1,0 М, 0,063 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Реакционную смесь пропускали через колонку из оксида алюминия размером 2 см × 3 см, элюируя дихлорметаном, и удаляли растворитель с получением продукта.

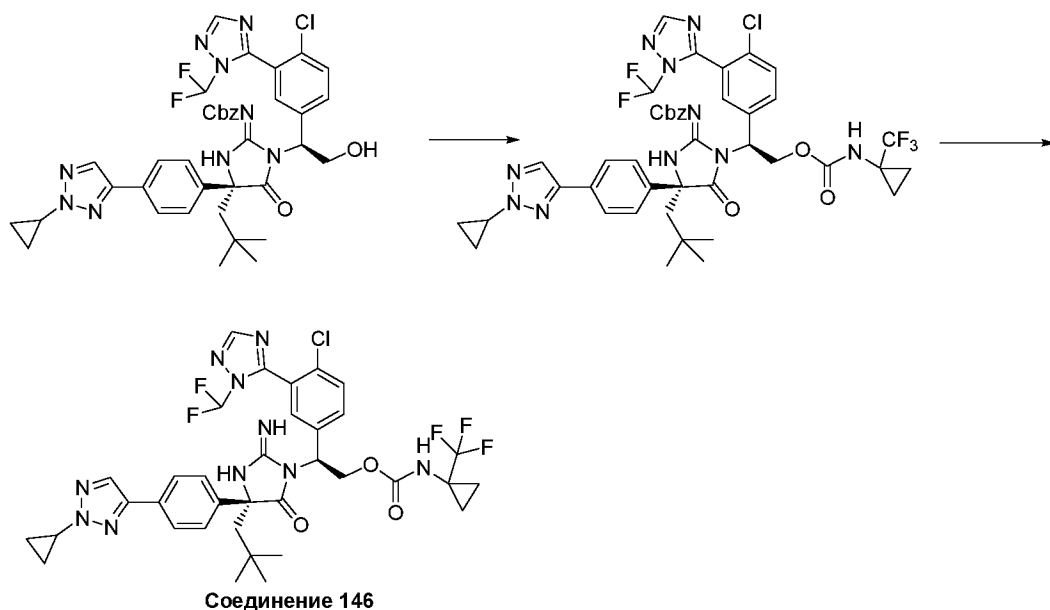
20

Получение соединения **173**: К раствору (*S*)-2-((*R*)-4-(4-бромфенил)-4-(2-хлор-2-метилпропил)-2-имино-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1-

- (дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата (10 мг, 0,013 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,15 мл) добавляли 1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (16 мг, 0,065 ммоль),
- 5 тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (3,7 мг, 0,0033 ммоль) и карбонат калия (9 мг, 0,065 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь
- 10 очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% градиент смеси ДХМ/гексаны (2:1) и метанола) с получением продукта.

Пример 56: Получение соединения 146





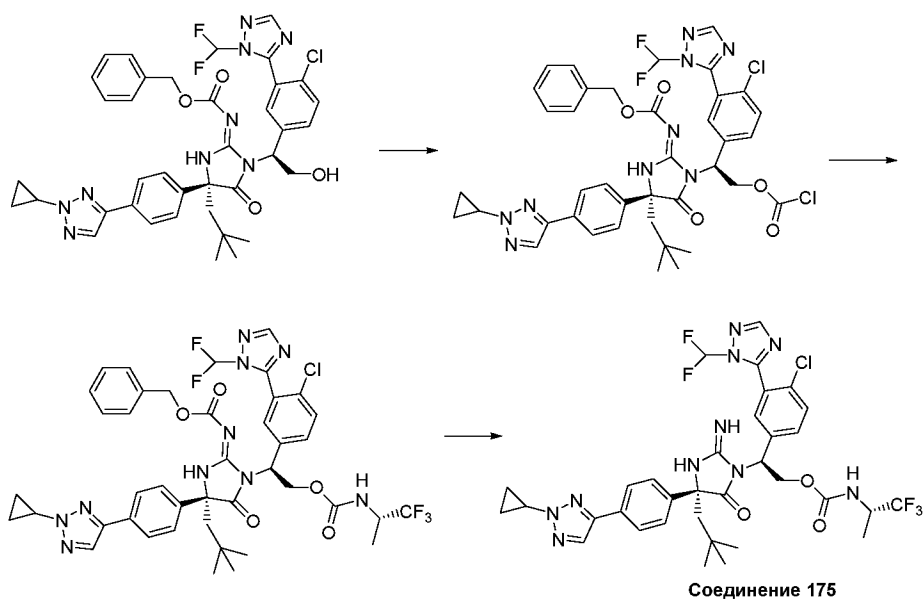
- Получение **4,5-дибром-2-циклопропил-2H-1,2,3-триазола**: Смесь 4,5-дибром-2H-1,2,3-триазола (95%, 10 г, 42 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (7,2 г, 84 ммоль), ацетата меди (II) (безводный, 7,6 г, 42 ммоль), 2,2'-бипиридила (6,6 г, 42 ммоль), карбоната натрия (8,9 г, 84 ммоль) в ДХЭ (15 мл) перемешивали при 75 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли изопропилацетатом и последовательно промывали насыщенным раствором хлорида аммония, 1 М раствором HCl и насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-100% градиент EtOAc/гексаны, с получением продукта.
- Получение **изопропил-(R)-2-амино-2-(4-(5-бром-2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата**: К раствору 4,5-дибром-2-циклопропил-2H-1,2,3-триазола (433 мг, 1,63 ммоль) и изопропил-(R)-2-амино-2-(3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (300 мг, 0,77 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,35 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (178 мг, 0,15 ммоль), K₂CO₃ (200 мг, 1,45 ммоль).
- Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и

экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc /гексаны) с получением продукта.

- 5 Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(2-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата**: Реакционную смесь изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(5-бром-2-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (70%, 450 мг, 0,7 ммоль) и Pd/C (5%, 275 мг) в этаноле (5 мл) и изопропиловом спирте (5 мл) перемешивали при
- 10 комнатной температуре в атмосфере водорода, подаваемого из баллона, в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и напрямую использовали для следующей реакции.

- Соединение 146** получали способом получения **примера 44**, за исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этан-1-ол вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(пиридин-2-ил)фенил)этан-1-ола гидрохлорида и использовали изоцианато-1-(трифторметил)циклопропан вместо 1-изоцианато-1-метилциклопропана.

20 Пример 57: Получение соединения 175

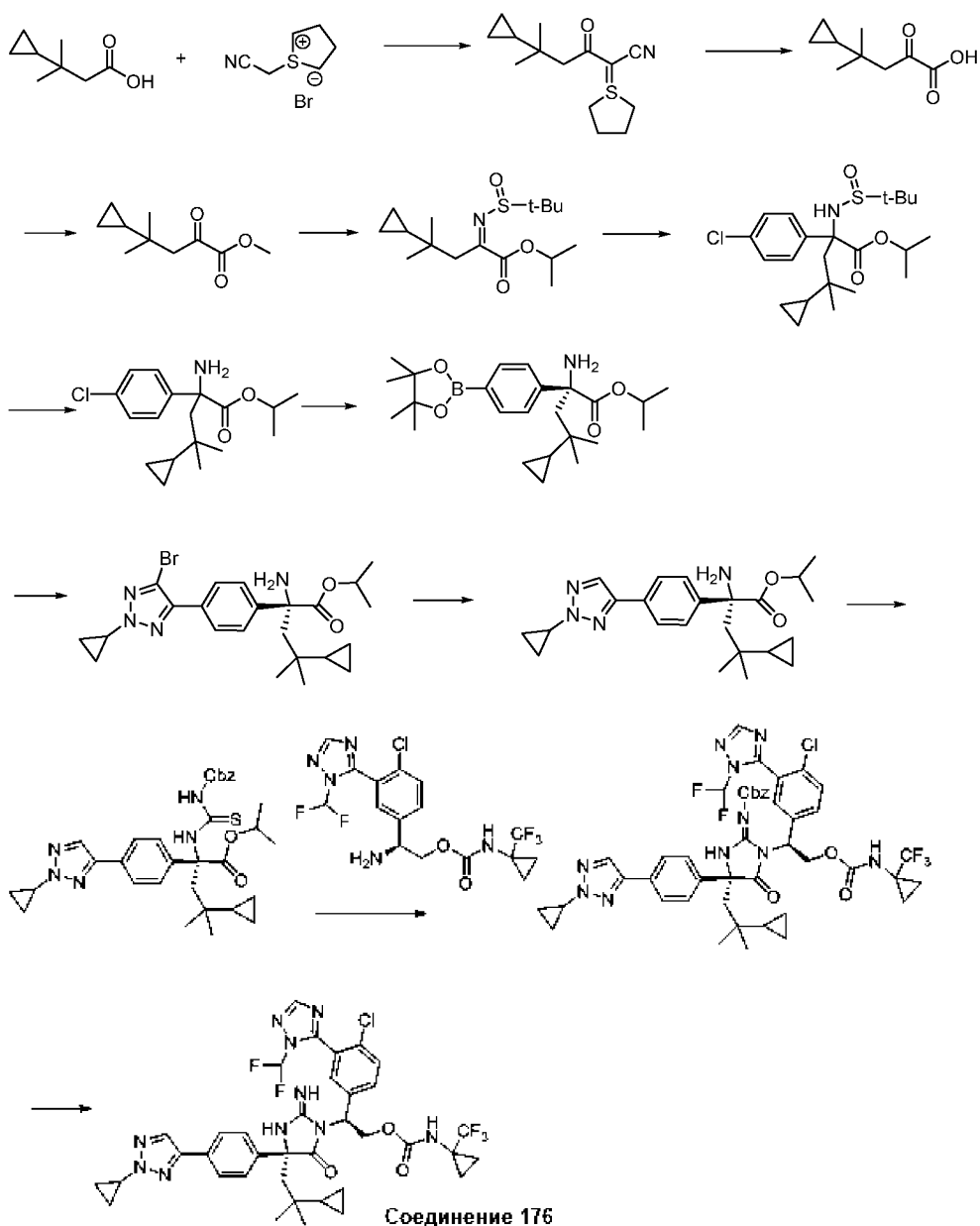


Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-(((*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-(2-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: К

- 5 раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(2-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (54 мг, 0,071 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 2,6-*ди-трет*-бутил-4-метилпиридин (0,06 мл, 0,43 ммоль) и трифосген (12,7 мг, 0,043 ммоль). Реакционную
- 10 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,04 мл, 0,21 ммоль) и (*S*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламин (0,04 г, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным раствором хлорида
- 15 аммония. Органическую фазу концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

- Получение соединения **175**: Раствор бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-(((*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-(2-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (58 мг, 0,064 ммоль) в ТФК (2 мл) перемешивали при 45 °С в течение ночи. Затем
- 20 реакцию концентрировали и очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ (ацетонитрил/вода, оба с содержанием 0,1% ТФК) с
- 25 получением продукта.

Пример 58: Получение соединения 176



- Получение **5-циклопропил-5-метил-3-оксо-2-(тетрагидро-1-тиофен-1-илиден)гексаннитрила**: 3-Циклопропил-3-метилбутановую кислоту (3,0 г, 0,021 моль) и 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетрамилурония гексафторфосфат (НАТУ) (10,3 г, 0,032 моль) суспендировали в CH_2Cl_2 (3 мл). Затем добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (11 мл, 0,063 моль) и бромид цианосульфония (6,59 г, 0,032 моль) с получением желтой
- 10 суспензии. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и затем выливали в насыщенный водный раствор

NH_4Cl . После разделения слоев водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 .

Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc /гексаны) с

5 получением продукта.

Получение **4-циклопропил-4-метил-2-оксопентановой кислоты**: 5-

циклопропил-5-метил-3-оксо-2-(тетрагидро-1-тиофен-1-

илиден)гексаннитрил (5,3 г, 21 ммоль) растворяли в ТГФ (80 мл) и H_2O (40 мл). Добавляли оксон (26 г, 42 ммоль) и энергично перемешивали белую

10 суспензию в течение 30 минут. Затем реакционную смесь выливали в воду и диэтиловый эфир. После разделения слоев водную фазу экстрагировали 2 x 180 мл диэтилового эфира. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Удаляли не весь растворитель.

Полученный материал использовали на следующей стадии без

15 дополнительной очистки.

Получение **метил-4-циклопропил-4-метил-2-оксопентаноата**: К раствору 4-циклопропил-4-метил-2-оксопентановой кислоты (2,0 г, 12 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли триэтиламин (1,64 мл, 12 ммоль) и охлаждали раствор при 0 °C. Затем к полученному раствору добавляли этилхлорформиат (0,91

20 мл, 12 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. По истечении указанного периода реакционную смесь разделяли между водой и диэтиловым эфиром.

Отделяли слой диэтилового эфира, а водный слой экстрагировали

диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои сушили над

сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали

25 колоночной хроматографией на силикагеле (пентаны/диэтиловый эфир) с получением продукта.

Получение **изопропил-2-((трет-бутилсульфинил)имино)-4-**

циклопропил-4-метилпентаноата: К раствору метил-4-циклопропил-4-

метил-2-оксопентаноата (1,95 г, 11 ммоль) в гексанах (70 мл) добавляли (*R*)-

30 2-метилпропан-2-сульфинамид (1,92 г, 16 ммоль) и $\text{Ti}(\text{O-}i\text{Pr})_4$ (4,51 г, 16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение ночи. Реакционная смесь содержала твердое вещество, и ее очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта (1,1 г, 33%).

Получение **изопропил-2-((трет-бутилсульфинил)амино)-2-(4-**

- 5 **хлорфенил)-4-циклопропил-4-метилпентаноата**: Раствор изопропил-2-((трет-бутилсульфинил)имино)-4-циклопропил-4-метилпентаноата (1,1 г, 3,49 ммоль) в ТГФ (20 мл) и ДХМ (10 мл) охлаждали до -78 °С в атмосфере аргона. Затем по каплям добавляли (4-хлорфенил)магнийбромид (1 М, 5,23 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. При -78 °С добавляли водный раствор NH₄Cl, чтобы погасить реакцию. Смесь нагревали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 10
- 15

Получение **изопропил-2-амино-2-(4-хлорфенил)-4-циклопропил-4-**

метилпентаноата: К раствору изопропил-2-((трет-

бутилсульфинил)амино)-2-(4-хлорфенил)-4-циклопропил-4-метилпентаноата (0,73 г, 1,73 ммоль) в растворе HCl в диоксане (4 М, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток сразу использовали на следующей стадии.

20

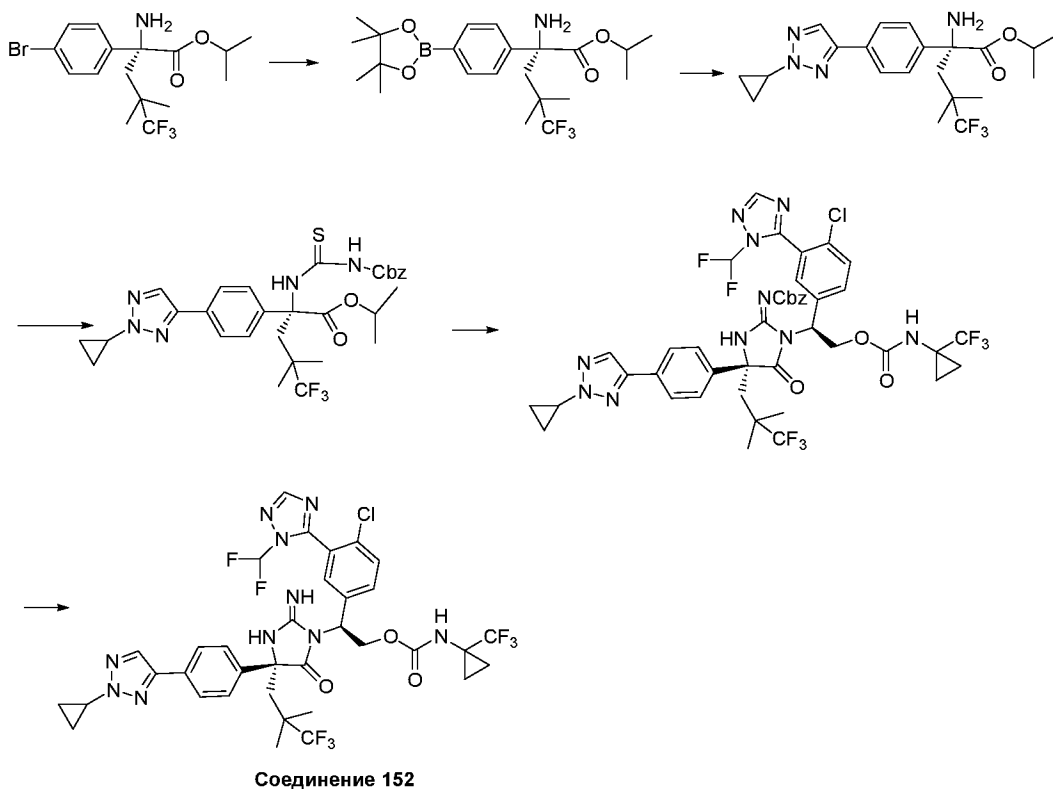
- 25 **Получение изопропил-(R)-2-амино-4-циклопропил-4-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пентаноата**: Смесь изопропил-2-амино-2-(4-хлорфенил)-4-циклопропил-4-метилпентаноата (280 мг, 0,86 ммоль), бис(пинаколато)дибора (439 мг, 1,73 ммоль), ацетата калия (255 мг, 2,59 ммоль) и предкатализатора SPhos-палладацикла (125 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (3,0 мл) продували аргоном в течение 5 минут и нагревали при 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали
- 30

насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Затем реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0 - 70% EtOAc /гексаны) с получением продукта.

- 5 Затем получали **соединение 176** способом получения соединения 175, за исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамат вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этан-1-ола.

10

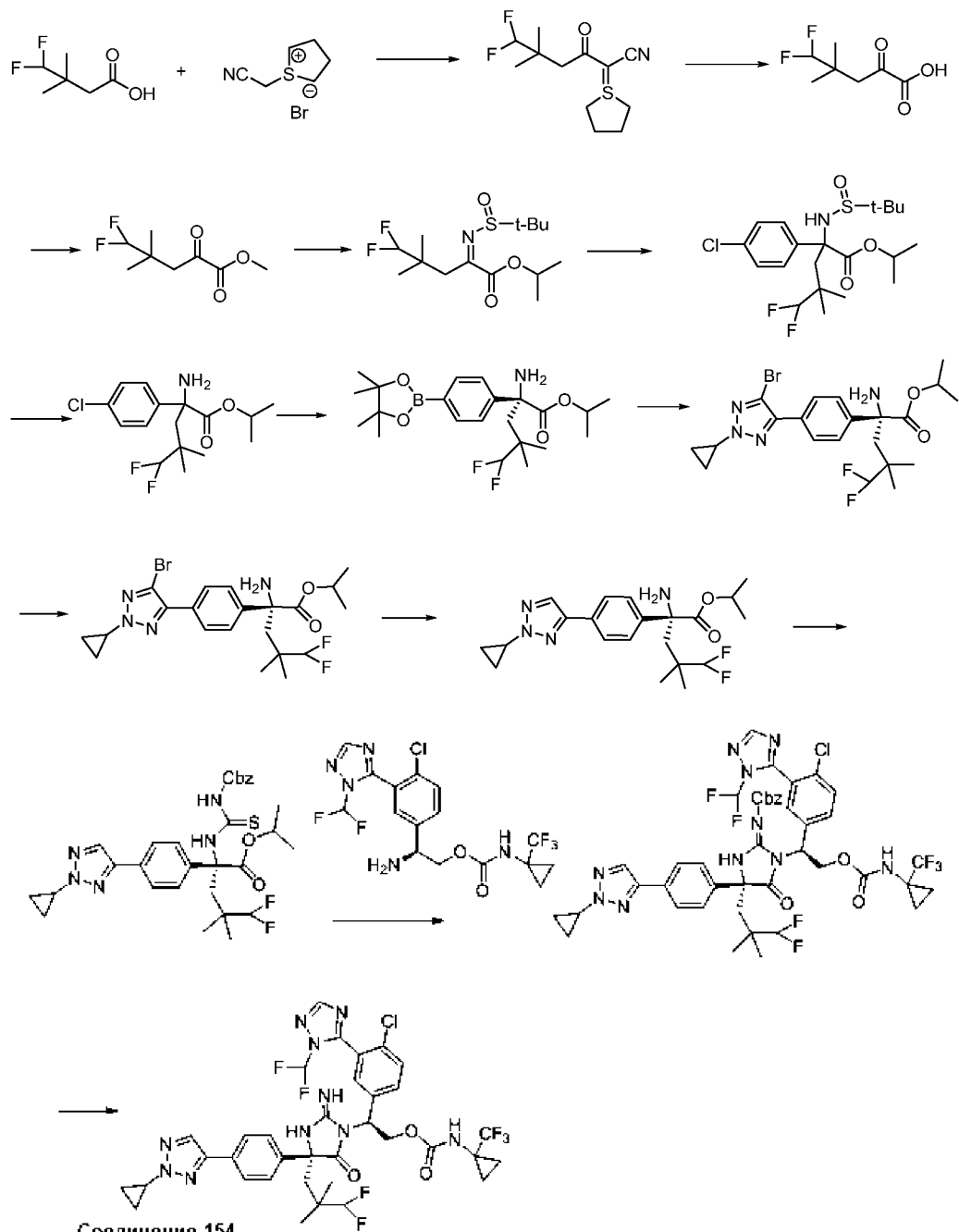
Пример 59: Получение соединения 152



Соединение 152 получали таким же способом, как описано для получения изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(2-циклопропил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (соединение 147), за исключением того, что использовали изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентаноат вместо изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата.

15

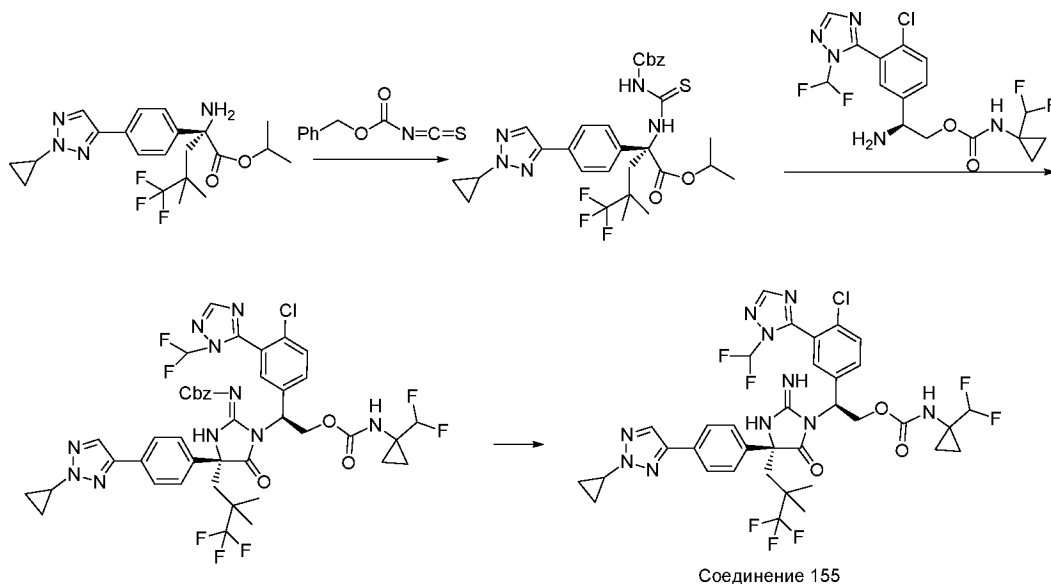
Пример 60: Получение соединения 154



5

Соединение 154 получали таким же способом, как для получения **соединения 149**, за исключением того, что в качестве исходного вещества использовали 4,4-дифтор-3,3-диметилбутановую кислоту вместо 3-циклопропил-3-метилбутановой кислоты.

Пример 61: Получение соединения 155

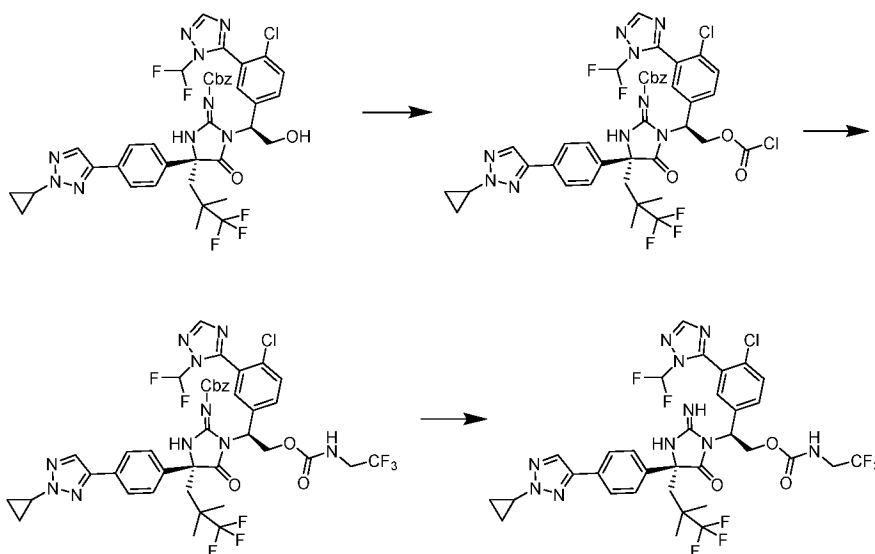


Получение **изопропил-(R)-2-(3-(((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-**
5 (2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-5,5,5-трифтор-4,4-
диметилпентаноата: К осторожно перемешиваемому двухфазному
 раствору изопропил-(R)-2-амино-2-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-
 ил)фенил)-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентаноата (1600 мг, 3,8 ммоль) в
 EtOAc (10 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO₃ (15 мл) добавляли
 10 О-бензилкарбонизотиоцианатидат (1240 мг, 6,4 ммоль). Реакционную смесь
 поддерживали при комнатной температуре в течение 90 минут. Слои
 разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc.
 Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым
 раствором. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на
 15 SiO₂ (колонка ISCO Gold; 0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта
 (98%).

Получение **(S)-2-((R)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(2-**
циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2,2-
диметилпропил)имидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-
 20 **1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1-**
(дифторметил)циклопропил)карбамата: К раствору (S)-2-амино-2-(4-

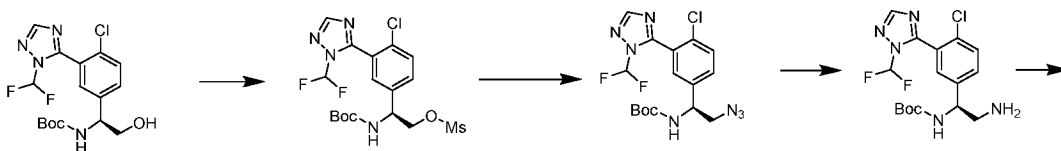
- хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1-(дифторметил)циклопропил)карбамата (460 мг, 1,1 ммоль) и изопропил-(R)-2-амино-2-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентаноата (566 мг, 0,89 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл)
- 5 последовательно добавляли DIEA (1 мл, 5,5 ммоль) и EDCI (513 мг, 2,7 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем нагревали при 50 °С в течение 17 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc, промывали водным раствором
- 10 NaHCO₃ и затем насыщенным соевым раствором, и концентрировали. Остаток очищали на силикагелевой колонке, используя градиент 0-100% EtOAc/гексаны, с получением продукта (95%).
- Получение соединения **155**: (S)-2-((R)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)имидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)этил-(1-(дифторметил)циклопропил)карбамат (809 мг, 0,86 ммоль) растворяли в ТФК (36 мл) и нагревали при 80 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали досуха. Остаток очищали на силикагелевой колонке, элюируя градиентом 0-
- 20 100% EtOAc/гексаны, с получением продукта (76%).

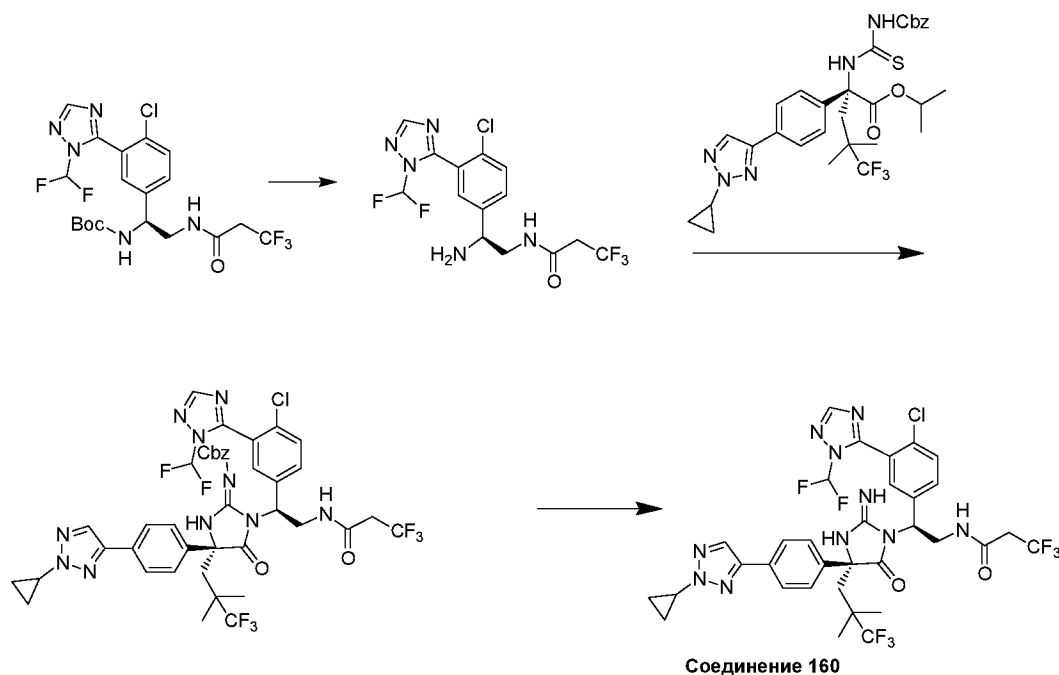
Пример 62: Получение соединения 156



- 5 **Соединение 156** получали, исходя из бензил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-5-оксо-4-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)имидазолидин-2-илиден)карбамата способом получения **соединения 147**, за исключением того, что для получения карбамата использовали трифторэтиламин вместо (S)-1,1,1-трифторпропан-2-амин.

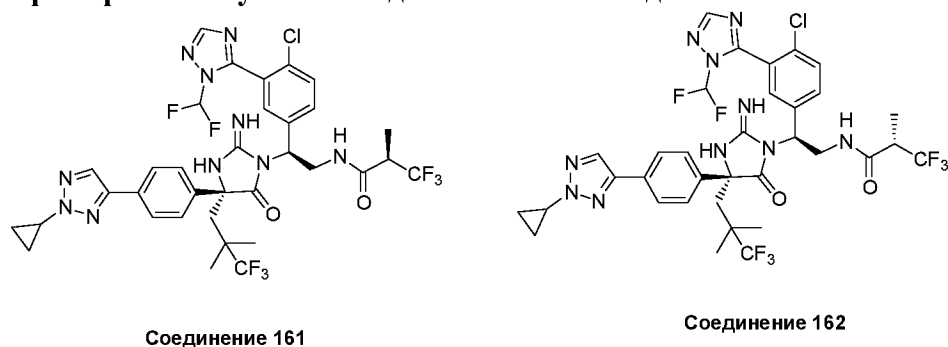
Пример 63: Получение соединения 160





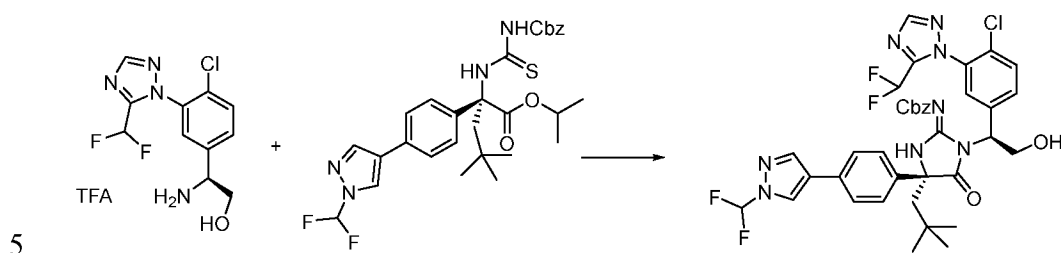
Соединение 160 получали способом получения **соединения 383**, за исключением того, что в качестве исходного вещества использовали трет-бутил-(S)-(1-(4-хлор-3-(1-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамат вместо трет-бутил-(S)-(2-амино-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил)карбамата.

Пример 64: Получение соединения 161 и соединения 162



Соединение 161 и **соединение 162** получали способом получения **соединения 160**, за исключением того, что для получения амида использовали 3,3,3-трифтор-2-метилпропановую кислоту вместо 3,3,3-трифторпропановой кислоты. Два стереоизомера разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ.

Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата



Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: К раствору (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола, соли с ТФК (50 мг, 0,17 ммоль),

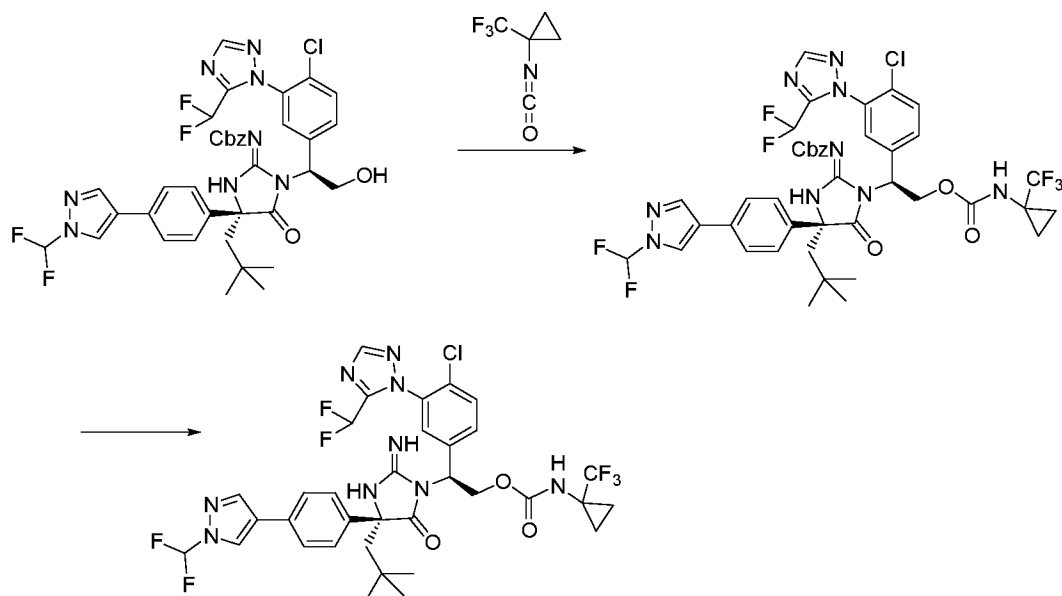
10 изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (99 мг, 0,17 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (100 мг, 0,52 ммоль) в ДМФА (1,7 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,15 мл, 0,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc . Объединенные органические слои промывали 10% водным

15 раствором LiCl и затем насыщенным соевым раствором, сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 0-100% EtOAc /гексаны) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР+ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расч. для $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{ClF}_4\text{N}_8\text{O}_4$: 767,2; найдено: 767,3. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,52 (с, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,66 – 6,97 (м, 12H), 6,62 (т, $J = 52,6$ Гц, 1H), 5,44 (д, $J = 5,8$ Гц, 1H), 5,38 – 5,11 (м, 2H), 4,35 – 4,05 (м, 3H), 2,29 – 2,09 (м, 2H), 0,86 (с, 9H).

20

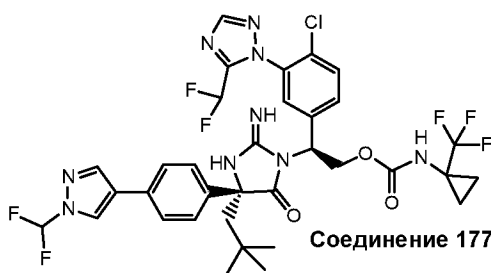
25

Пример 65: Получение соединения 177



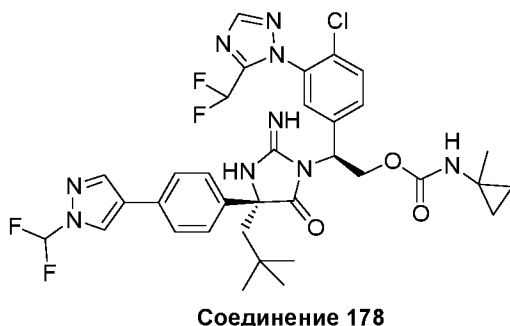
Соединение 177

Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-
 5 триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-
 оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: К раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-
 10 4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (13 мг, 0,02 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,20 мл) добавляли 1-изоцианато-1-(трифторметил)циклопропан (0,63 М, 0,16 мл в толуоле) и *трет*-бутоксид титана (IV) (5,8 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем
 15 реакцию смесь напрямую очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта (15 мг, 96%).



Получение соединения **177**: Раствор бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-
 дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-
 (трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-
 5 1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-
 илиден)карбамата (15 мг, 0,016 ммоль) в ТФК (0,2 мл) нагревали при 60 °С в
 течение 1,5 часа. Реакционную смесь разбавляли толуолом и
 концентрировали *in vacuo*. Указанную последовательность повторяли
 дважды, затем неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на
 10 силикагеле (0-10% MeOH в смеси 3:1 CH₂Cl₂/гексаны) с получением
 продукта. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ расч. для C₃₄H₃₃ClF₇N₉O₃: 784,2;
 найдено: 784,3. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,39 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 8,07
 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,69 – 7,16 (м, 8H), 6,73 (т, *J* = 52,2 Гц, 1H), 5,51 (дд, *J* =
 8,8, 5,7 Гц, 1H), 5,04 (дд, *J* = 11,1, 9,0 Гц, 1H), 4,66 (дд, *J* = 11,1, 5,7 Гц, 1H),
 15 2,30 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 1,94 (д, *J* = 14,6 Гц, 1H), 1,22 (м, 2H), 1,04 (м, 2H),
 0,95 (с, 9H).

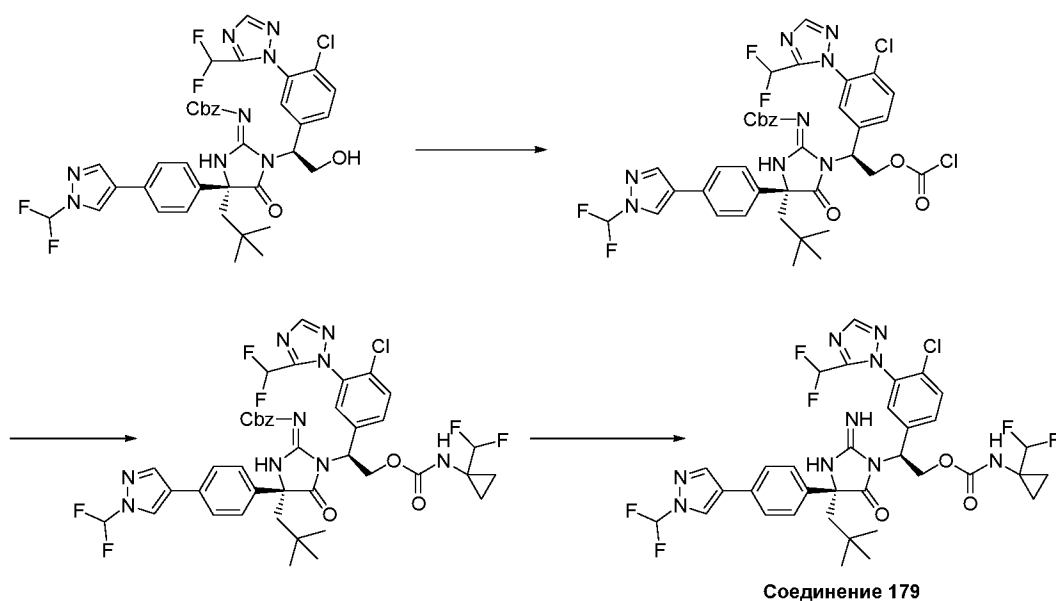
Пример 66: Получение соединения 178



20 **Соединение 178** получали таким же способом, как **соединение 177**, за
 исключением того, что использовали 1-метилциклопропан-1-карбоновую

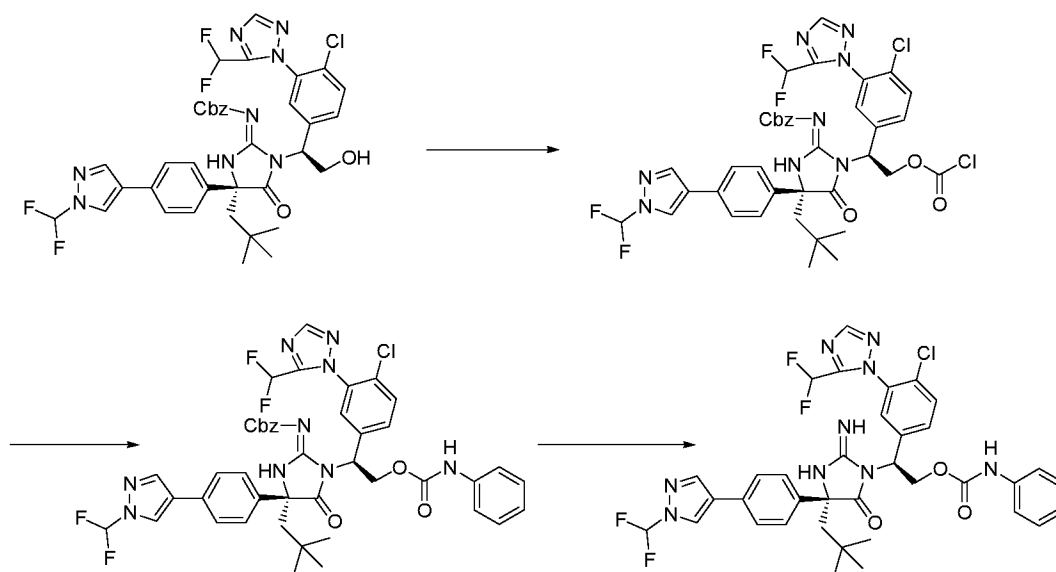
кислоту для получения 1-изоцианато-1-метилциклопропана. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]⁺ расч. для C₃₄H₃₆ClF₄N₉O₃: 730,3; найдено: 730,3. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,40 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,70 – 7,31 (м, 7H), 7,24 (с, 1H), 6,75 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,49 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,97 (т, J = 10,0 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,30 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,94 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,28 (с, 3H), 0,95 (с, 9H), 0,70 – 0,60 (м, 2H), 0,58 – 0,48 (м, 2H).

Пример 67: Получение соединения 179



- 10 Получение (S)-2-((R)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-
(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-
оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-
1-ил)фенил)этилкарбонохлорида: К раствору бензил-((R)-1-((S)-1-(4-
хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-
15 (4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-
оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (50 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (2 мл)
добавляли 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин (81 мг, 0,39 ммоль) и
трифосген (9,7 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при
комнатной температуре в течение 4 часов и сразу использовали для
20 следующей реакции без дополнительной очистки.

- Получение (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(дифторметил)циклопропил)карбамата: К раствору
- 5 (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этилкарбонохлоридата в ДХМ (2 мл) добавляли дифторметилциклопропиламин.HCl (47 мг, 0,33 ммоль) и диизопропилэтиламин (34 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь
- 10 перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали 1 н. раствором HCl solution, экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексаны, с получением продукта.
- 15 Получение соединения 182: Раствор (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(дифторметил)циклопропил)карбамата (50 мг, 0,056 ммоль) в ТФК (2 мл)
- 20 нагревали при 60 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeOH и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя 5-100% смесью ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% ТФК, с получением продукта (40 мг, 83%). ЖХМС-ИЭР+: расч. для C₃₄H₃₄ClF₆N₉O₃: 766,2 (M+N+); найдено: 766,2 (M+N+). 1H ЯМР (400
- 25 МГц, метанол-d₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,07 (м, 2H), 7,71 – 7,17 (м, 8H), 6,78 (т, *J* = 52 Гц, 1H), 5,95 – 5,46 (м, 2H), 5,09 (т, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,70 (дд, *J* = 11,4, 4,9 Гц, 1H), 2,44 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 2,15 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 1,07 (м, 2H), 0,99 (с, 9H), 0,91 (м, 2H).
- 30 **Пример 68: Получение соединения 180**



Соединение 180

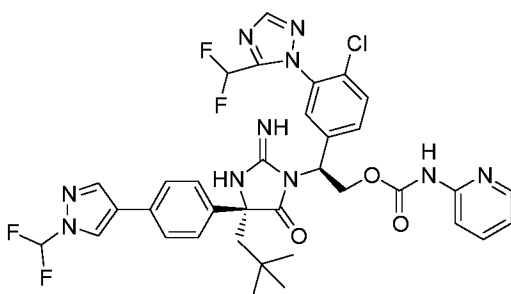
Соединение 180 получали таким же способом, как **соединение 179**, за исключением того, что использовали анилин вместо

дифторметилциклопропиламина. ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для

- 5 $C_{36}H_{34}ClF_4N_9O_3$ $[M+H]^+$: 752,2; найдено: 752,6 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,28 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,67 – 7,02 (м, 13H), 6,71 (т, $J_{HF} = 52,3$ Гц, 1H), 5,52 (дд, $J = 9,5, 4,4$ Гц, 1H), 5,09 (дд, $J = 11,6, 9,6$ Гц, 1H), 4,73 (дд, $J = 11,6, 4,5$ Гц, 1H), 2,32 – 2,12 (м, 2H), 0,88 (с, 9H).

10

Пример 69: Получение соединения 181



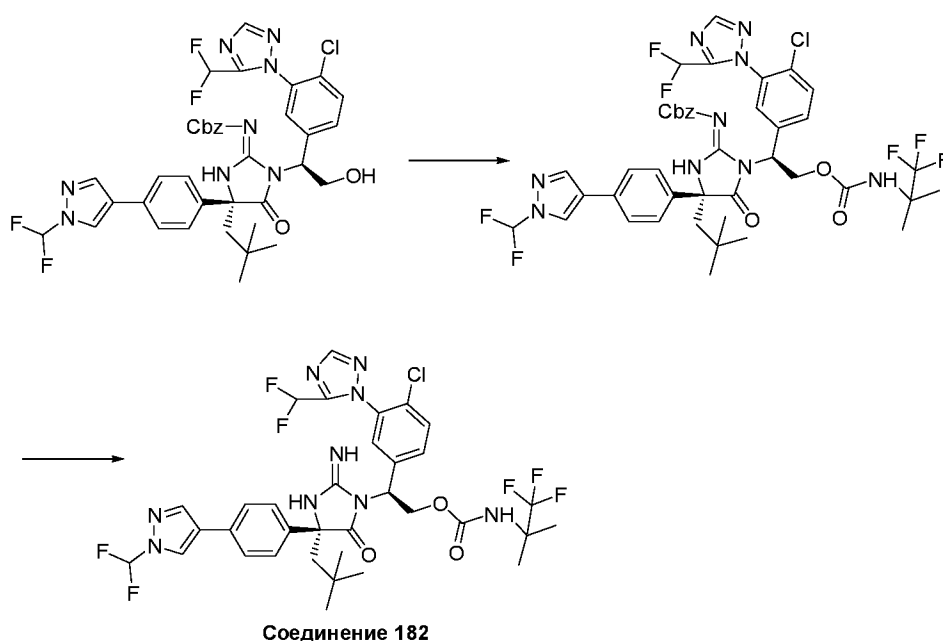
Соединение 181

Compound 181 получали таким же способом, как **соединение 180**, за исключением того, что использовали пиридин-2-амин вместо

дифторметилциклопропиламина. ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для

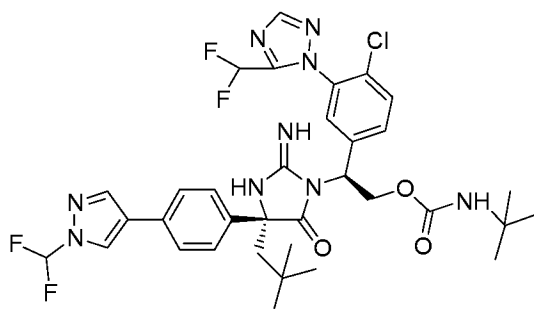
$C_{35}H_{33}ClF_4N_{10}O_3$ $[M+H]^+$: 753,2 $[M+H]^+$; найдено: 753,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,56 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,18 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,12 – 8,04 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,86 – 7,00 (м, 11H), 6,79 (т, $J_{HF} = 52,5$ Гц, 1H), 5,65 – 5,50 (м, 1H), 5,22 – 5,05 (м, 1H), 4,76 (дд, $J = 11,7, 4,6$ Гц, 1H), 2,31 – 2,14 (м, 2H), 0,87 (с, 9H).

Пример 70: Получение соединения 182



- 10 **Compound 182** получали способом, использованным для получения **соединения 177**, за исключением того, что использовали 3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропановую кислоту вместо 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты и использовали хлорид меди вместо *трет*-бутоксид титана (IV). ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{35}ClF_7N_9O_3$: 786,2 ($M+H^+$);
- 15 найдено: 786,4 ($M+H^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,46 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,70 – 7,50 (м, 5H), 7,49 – 7,17 (м, 3H), 6,78 (т, $J = 52$ Гц, 1H), 5,68 (дд, $J = 9,3, 5,0$ Гц, 1H), 5,09 (дд, $J = 11,5, 9,4$ Гц, 1H), 4,65 (дд, $J = 11,5, 5,0$ Гц, 1H), 2,45 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,18 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,51 (с, 6H), 0,99 (с, 9H).

Пример 71: Получение соединения 183

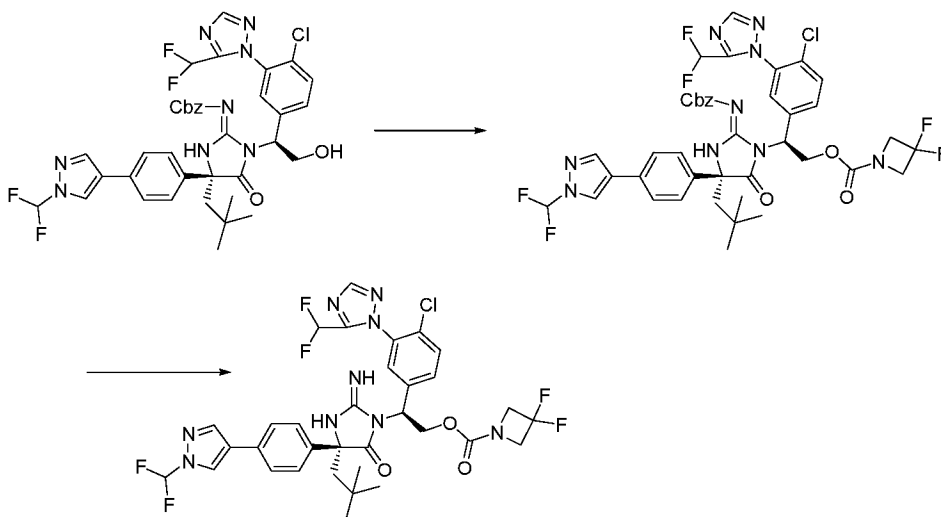


Соединение 183

Compound 183 получали способом, использованным для получения соединения 177, за исключением того, что использовали 2-изоцианато-2-

- 5 метилпропан вместо 1-изоцианато-1-(трифторметил)циклопропана и использовали $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{ДМФА})_2$ вместо *трет*-бутоксид титана (IV). ЖХМС-ИЭР+: расч. для $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClF}_4\text{N}_9\text{O}_3$: 732,3 (M+H⁺); найдено: 732,4 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,47 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,70 – 7,50 (м, 5H), 7,46 – 7,18 (м, 3H), 6,8 (т, *J* = 52 Гц, 1H), 5,65 (дд, *J* = 9,4, 5,1 Гц, 1H), 5,02 (т, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,63 (дд, *J* = 11,5, 5,1 Гц, 1H), 2,48 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 2,17 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 1,29 (с, 9H), 1,00 (с, 9H).
- 10

Пример 72: Получение соединения 184

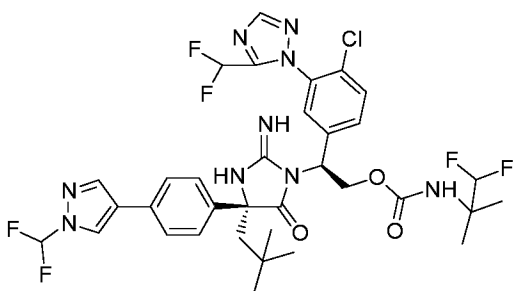


Соединение 184

- 15 Получение (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-

- оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-3,3-дифторазетидин-1-карбоксилата:** К раствору бензил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (20 мг, 0,026 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (33,6 мг, 0,26 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (10,6 мг, 0,065 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли гидрохлорид 3,3-дифторазетидина (16,9 мг, 0,13 ммоль).
- 10 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc /гексаны) с получением продукта.
- 15 Получение соединения 187: Раствор (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-3,3-дифторазетидин-1-карбоксилата (17 мг, 0,019 ммоль) в ТФК (1 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeOH и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя смесью 5–100% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК, с получением продукта (12,2 мг, 87%).
- 20 ЖХМС-ИЭР+: расч. для $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{ClF}_6\text{N}_9\text{O}_3$: 752,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; найдено: 752,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,46 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,14 – 7,96 (м, 2H), 7,71 – 7,25 (м, 8H), 6,82 (т, $J = 52$ Гц, 1H), 5,67 (дд, $J = 9,6, 4,6$ Гц, 1H), 5,06 (дд, $J = 11,5, 9,7$ Гц, 1H), 4,88 – 4,79 (м, 1H), 4,29 (т, $J = 11,8$ Гц, 4H), 2,48 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,13 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,01 (с, 9H).
- 25

Пример 73: Получение соединения 185

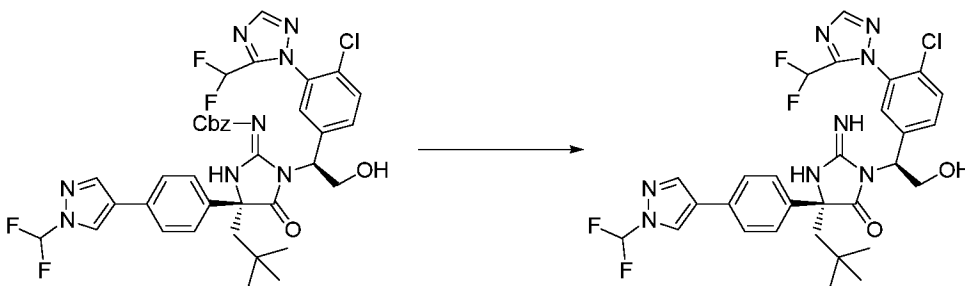


Соединение 185

Соединение 185 получали способом, использованным для получения **соединения 177**, за исключением того, что использовали 3,3-дифтор-2,2-диметилпропановую кислоту вместо трифторметилциклопропан-1-

- 5 карбоновой кислоты и использовали хлорид меди вместо *трет*-бутоксид титана (IV). ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 768,3 (M+H⁺); найдено: 768,4 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,46 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,73 – 7,13 (м, 9H), 6,80 (т, J = 52 Гц, 1H), 6,14 (т, J = 60 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,4, 5,1 Гц, 1H), 5,10 - 5,00 (м, 1H), 4,67 (дд, J = 11,6, 5,1 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,00 (с, 9H).

Пример 74: Получение соединения 186



Соединение 186

- 15 Получение соединения 186: Раствор бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (10 мг, 0,013 ммоль) в ТФК (1 мл) нагревали при 60 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeOH
- 20 и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя смесью 5-100%

ацетонитрила в воде с 0,1% ТФК, с получением продукта (4,3 мг, 44%).

ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{29}H_{29}ClF_4N_8O_2$ [M+H⁺]: 633,2; Найдено: 633,5

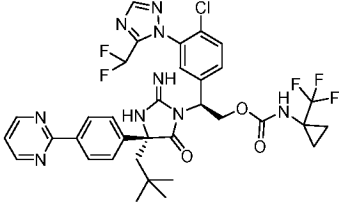
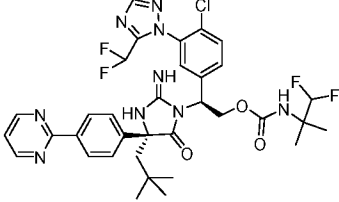
[M+H⁺]. 1H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,35 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H),

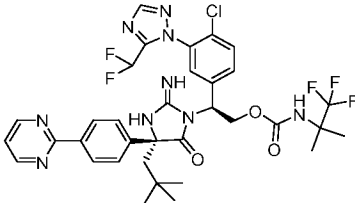
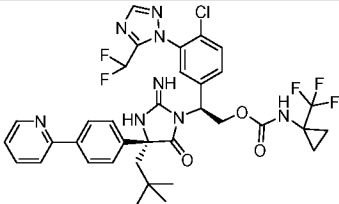
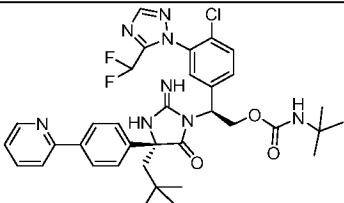
8,09 (с, 1H), 7,74 – 7,23 (м, 9H), 6,84 (т, J_{HF} = 52,3 Гц, 1H), 5,44 (дд, J = 5,9,

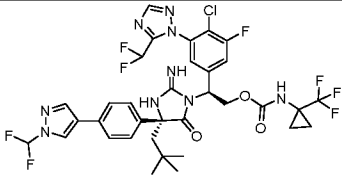
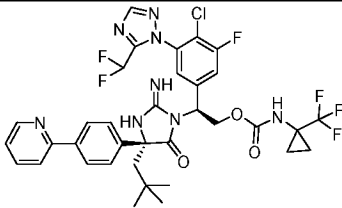
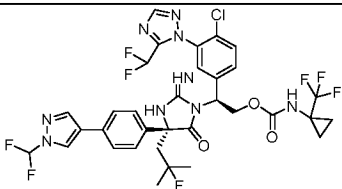
5 3,0 Гц, 1H), 4,28 (дд, J = 12,4, 5,9 Гц, 1H), 4,17 (дд, J = 12,4, 3,1 Гц, 1H), 2,27

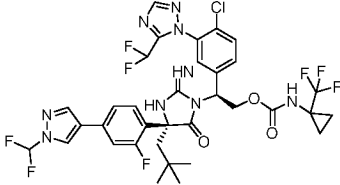
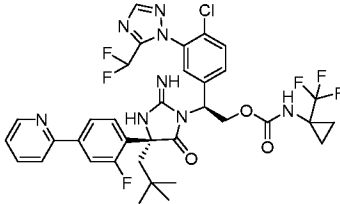
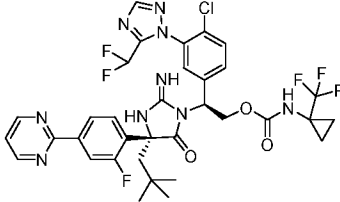
– 2,14 (м, 2H), 0,85 (с, 9H).

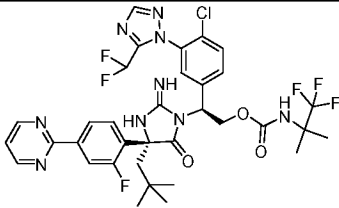
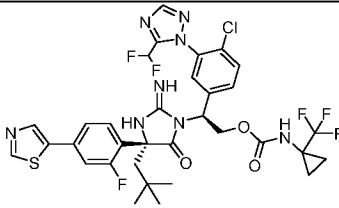
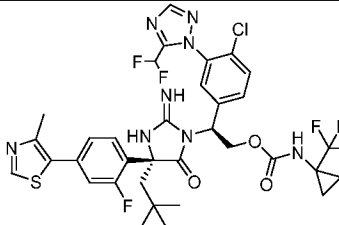
Если не указано иное, следующие примеры получали аналогичным образом.

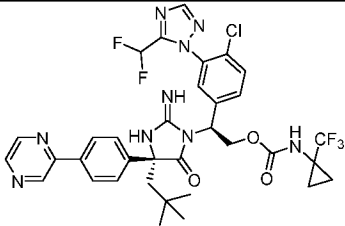
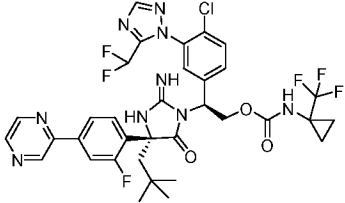
№ Соединени я	Структуры	Данные о массе	Данные ЯМР
187		ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{34}H_{34}ClF_5N_9O_3$ [M+H ⁺]: 746,2; найдено: 746,3 [M+H ⁺].	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,88 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 8,37 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,71 - 7,48 (м, 4H), 7,41 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,75 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,20 - 5,02 (м, 1H), 4,72 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,52 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,20 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,27 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,01 (с, 9H).
188		ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{34}H_{37}ClF_4N_9O_3$ [M+H ⁺]: 730,3; найдено: 730,9 [M+H ⁺].	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,88 (дд, J = 4,9, 1,1 Гц, 2H), 8,27 - 8,15 (м, 2H), 8,12 (дд, J = 14,1, 1,6 Гц, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,56 - 7,34 (м, 3H), 6,90 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,71 (дд, J = 9,2, 5,2 Гц, 1H), 5,14 (дд, J = 11,6, 9,3 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,7, 5,2 Гц, 1H), 2,43 (с,

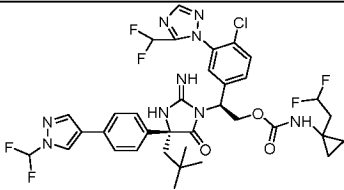
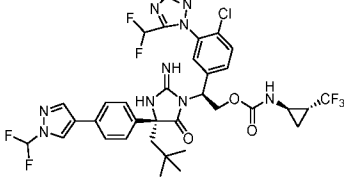
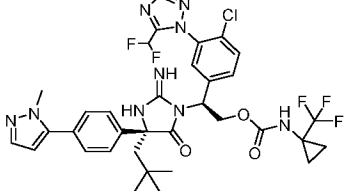
			2H), 1,52 (с, 6H), 1,05 (с, 9H).
189		ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{34}H_{36}ClF_5N_9O_3$ [M+H ⁺]: 748,2; найдено: 748,9 [M+H ⁺].	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,89 (дд, J = 4,9, 1,0 Гц, 2H), 8,38 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,68 - 7,33 (м, 6H), 7,18 (с, 1H), 6,76 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,4, 5,1 Гц, 1H), 5,18 - 5,00 (м, 1H), 4,66 (дд, J = 11,6, 5,1 Гц, 1H), 2,52 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,23 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,52 (м, 6H), 1,01 (с, 9H).
190		ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{35}H_{35}ClF_5N_8O_3$ [M+H ⁺]: 745,2; найдено: 745,1 [M+H ⁺].	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,74 - 8,60 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,10 - 7,87 (м, 5H), 7,67 - 7,43 (м, 5H), 7,29 (с, 1H), 6,79 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,7, 5,1 Гц, 1H), 5,19 - 5,05 (м, 1H), 4,72 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,52 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,20 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,32 - 1,17 (м, 2H), 1,14 - 1,02 (м, 2H), 1,01 (с, 9H).
191		ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{35}H_{40}ClF_2N_8O_3$ [M+H ⁺]: 693,3; найдено: 693,1 [M+H ⁺].	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,69 (ддд, J = 5,2, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,17 - 7,85 (м, 5H), 7,73 - 7,40 (м, 5H), 7,41 - 7,22 (м, 1H), 6,80 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,65 (дт, J = 8,7, 4,4 Гц, 1H), 5,04 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,63 (дд, J = 11,8, 5,1

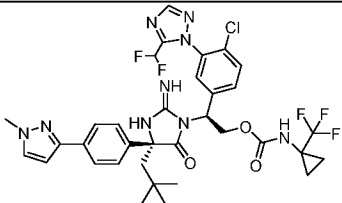
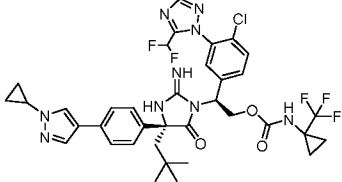
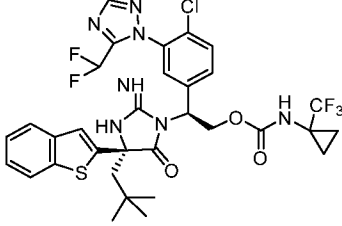
			Гц, 1H), 2,49 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,23 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,29 (с, 9H), 1,01 (с, 9H).
192		ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{34}H_{32}ClF_8N_9O_3$ [M+H ⁺]: 801,2; найдено: 801,8 [M+H ⁺].	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,64 (с, 1H), 7,44 – 7,15 (м, 3H), 6,93 – 6,50 (м, 6H), 6,24 (с, 1H), 6,01 (т, J = 52,1 Гц, 1H), 4,87 (дд, J = 9,3, 5,0 Гц, 1H), 4,35 – 4,16 (м, 1H), 3,93 (дд, J = 11,6, 5,1 Гц, 1H), 1,68 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,35 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 0,59 – 0,22 (м, 4H), 0,19 (с, 9H).
193		ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{35}H_{33}ClF_6N_9O_3$ [M+H ⁺]: 763,2; найдено: 763,0 [M+H ⁺].	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,94 (дт, J = 5,1, 1,4 Гц, 1H), 7,63 – 6,63 (м, 9H), 6,38 (с, 1H), 6,01 (т, J = 52,1 Гц, 1H), 4,87 (дд, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H), 4,48 – 4,16 (м, 1H), 3,92 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 1,68 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,40 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 0,54 – 0,22 (м, 4H), 0,19 (с, 9H).
194		ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{33}H_{30}ClF_8N_9O_3$ [M+H ⁺]: 788,2; найдено: 788,5 [M+H ⁺].	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,40 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,71 – 7,46 (м, 7H), 7,34 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 6,77 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,51 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,01 – 4,90 (м, 1H), 4,70 (дд, J = 11,2, 6,0 Гц, 1H), 2,74 (дд, J = 14,9, 9,3 Гц, 1H), 2,30 (дд, J = 26,5, 15,1 Гц, 1H), 1,39 (д, J = 5,9

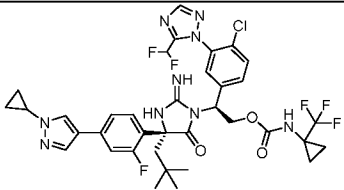
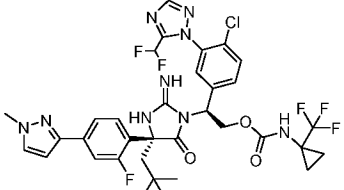
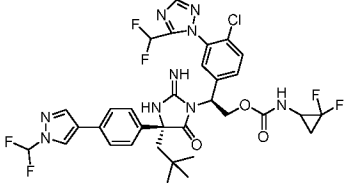
			Гц, 3H), 1,34 (д, J = 5,6 Гц, 3H), 1,21 - 1,17 (м, 2H), 1,06 - 0,98 (м, 2H).
195		ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{34}H_{32}ClF_8N_9O_3$ [M+H ⁺]: 802,2; найдено: 802,6 [M+H ⁺].	1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 8,35 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 – 7,11 (м, 7H), 6,93 – 6,61 (м, 2H), 5,42 (дд, J = 9,8, 4,3 Гц, 1H), 4,96 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 11,4, 4,3 Гц, 1H), 2,42 – 2,18 (м, 2H), 1,34 – 1,21 (м, 2H), 1,12 – 1,01 (м, 2H), 0,95 (с, 9H).
196		ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{35}H_{33}ClF_6N_8O_3$ [M+H ⁺]: 763,2; найдено: 763,6 [M+H ⁺].	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,67 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 14,9 Гц, 2H), 7,99 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 11,0 Гц, 2H), 7,73 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,48 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 6,92 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,41 (м, 2H), 1,28 (д, J = 2,3 Гц, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,05 (с, 9H).
197		ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{34}H_{33}ClF_6N_9O_3$ [M+H ⁺]: 764,2; найдено: 764,9 [M+H ⁺].	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,88 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 8,29 - 8,01 (м, 3H), 7,73 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,52 - 7,36 (м, 2H), 6,90 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,71 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,16 (дд, J = 11,4, 9,9 Гц, 1H), 4,76 (дд, J

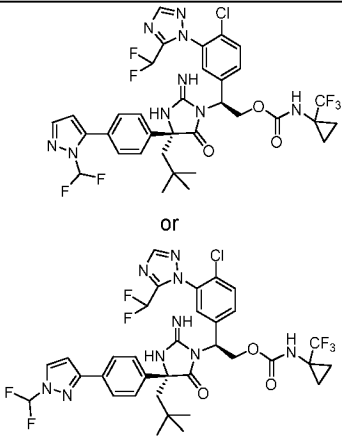
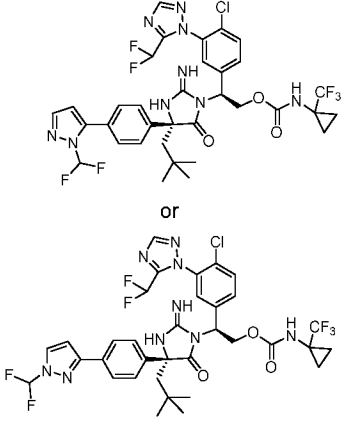
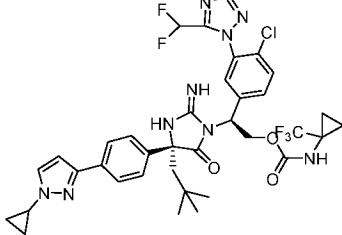
			= 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,50 - 2,31 (м, 2H), 1,33 - 1,24 (м, 2H), 1,05 (с, 11H).
198		ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{34}H_{35}ClF_6N_9O_3$ [M+H ⁺]: 766,2; найдено: 766,9 [M+H ⁺].	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,88 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 8,25 - 8,01 (м, 3H), 7,72 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,49 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 6,88 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,1, 5,2 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 11,6, 9,2 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 11,7, 5,2 Гц, 1H), 2,42 (с, 2H), 1,51 (с, 6H), 1,05 (с, 9H).
199		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{31}ClF_6N_8O_3S$: 769,2 (M+H ⁺); найдено: 769,6 (M+H ⁺).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,05 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,22 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,52 - 7,38 (м, 3H), 6,92 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,21 - 5,10 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,41 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,36 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 1,32 - 1,25 (м, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,04 (с, 9H).
200		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_6N_8O_3S$: 783,2 (M+H ⁺); найдено: 783,6 (M+H ⁺).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,96 (с, 1H), 8,23 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,45 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 7,35 - 7,25 (м, 2H), 6,94 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,17 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,75 (дд,

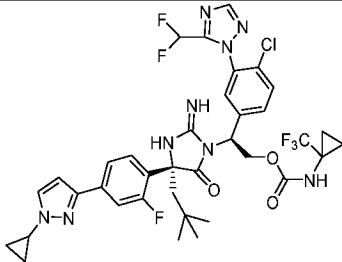
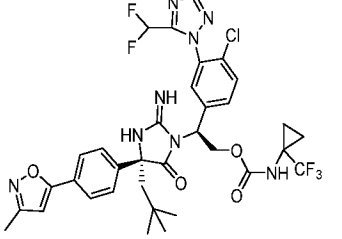
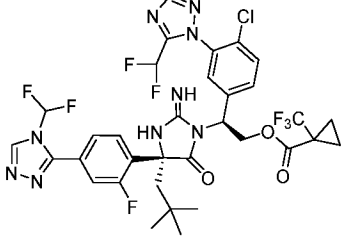
			J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,43 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 2,38 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 1,27 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,05 (с, 9H).
201		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 746,2 (M+H+); найдено: 746,1 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,20 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,06 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,65 (м, 3H), 7,53 - 7,29 (м, 3H), 6,77 (т, J = 52,4 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 5,13 (дд, J = 12,6, 6,7 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 12,7 Гц, 1H), 2,24 (дд, J = 15,7, 5,5 Гц, 2H), 1,26 (м, 2H), 1,04 (м, 2H), 0,89 (д, J = 9,3 Гц, 9H).
202		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{32}ClF_6N_9O_3$ [M+H+]: 764,2; найдено: 764,6 [M+H+].	1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 9,09 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,66 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,93 - 7,76 (м, 2H), 7,71 - 7,53 (м, 3H), 7,36 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 6,95 - 6,56 (м, 2H), 5,44 (дд, J = 9,7, 4,3 Гц, 1H), 4,97 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,4, 4,3 Гц, 1H), 2,43 - 2,22 (м, 2H), 1,32 - 1,22 (м, 2H), 1,11 - 1,04 (м, 2H), 0,96 (с, 9H).

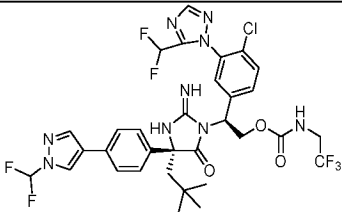
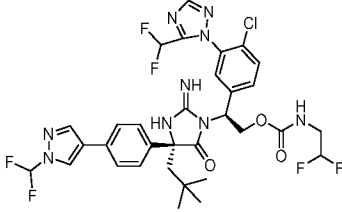
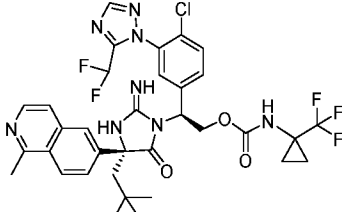
203		ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]⁺ расч. для C₃₅H₃₆ClF₆N₉O₃: 780,2; найдено: 780,3.	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,44 (с, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,75 - 7,19 (м, 8H), 6,78 (т, J = 52 Гц, 1H), 6,02 (м, 1H), 5,65 (дд, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H), 5,04 (дд, J = 11,5, 9,6 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,43 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,25 - 1,85 (м, 3H), 0,98 (с, 9H), 0,77 (с, 4H).
204		ЖХМС-ИЭР+ (m/z): [M+H]⁺ расч. для C₃₄H₃₃ClF₇N₉O₃: 784,2; найдено: 784,3.	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,46 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,07 (м, 2H), 7,69 - 7,18 (м, 8H), 6,80 (т, J = 52 Гц, 1H), 5,66 (дд, J = 9,2, 5,0 Гц, 1H), 5,20 - 5,03 (м, 1H), 4,74 (дт, J = 10,8, 5,0 Гц, 1H), 2,87 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,76-1,75 (м, 1H), 1,15 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 1,13 - 1,04 (м, 1H), 0,99 (д, J = 1,1 Гц, 9H).
205		ЖХМС-ИЭР+: расч. для C₃₄H₃₅ClF₅N₉O₃: 748,2 (M+H⁺); найденно: 748,3 (M+H⁺).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,19 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,66 - 7,31 (м, 7H), 6,87 (т, J = 52 Гц, 1H), 6,41 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 5,67 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,13 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,47 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,27 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).

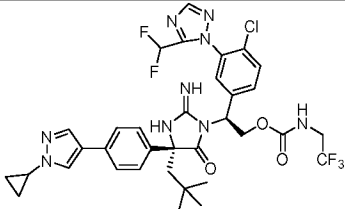
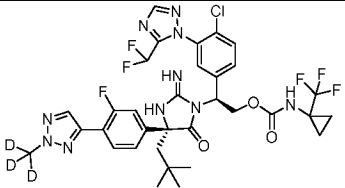
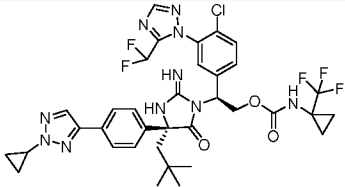
206		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 748,2 (M+H+); найдено: 748,3 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,16 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,73 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,67 - 7,58 (м, 2H), 7,58 - 7,48 (м, 1H), 7,42 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,92 - 6,63 (м, 2H), 5,67 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,46 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,16 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,27 (м, 2H), 1,08 (м, 2H), 0,99 (с, 9H).
207		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{37}ClF_5N_9O_3$: 774,2 (M+H+); найдено: 774,3 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,07 (с, 1H), 7,70 (д, J = 13,2 Гц, 2H), 7,57 - 7,31 (м, 7H), 6,67 (т, J = 52,6 Гц, 1H), 5,51 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 4,78 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 4,61 (с, 1H), 3,62 (тт, J = 7,4, 3,8 Гц, 1H), 2,38 - 1,91 (м, 2H), 1,19 - 0,80 (м, 17H).
208		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{31}ClF_5N_7O_3S$: 724,2 (M+H+); найдено: 724,6 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (с, 1H), 7,75 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57 - 7,39 (м, 3H), 7,39 - 7,27 (м, 3H), 6,63 (т, J = 52,6 Гц, 1H), 5,53 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,88 - 4,58 (м, 3H), 2,36 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,09 (м, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,75 (м, 2H).

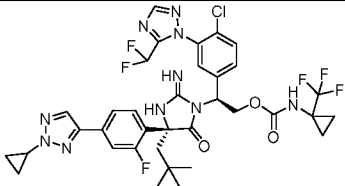
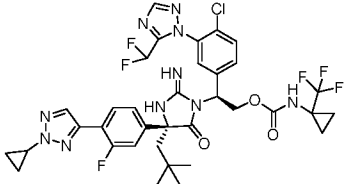
209		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 792,2 (M+H+); найдено: 792,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,25 - 8,11 (м, 3H), 7,86 - 7,56 (м, 4H), 7,33 - 7,26 (м, 2H), 6,91 (т, J = 52Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,15 (дд, J = 11,4, 9,8 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 11,4, 4,8 Гц, 1H), 3,68 (тт, J = 7,3, 3,6 Гц, 1H), 2,44 - 2,20 (м, 2H), 1,27 (д, J = 2,4 Гц, 2H), 1,20 - 1,04 (м, 6H), 1,02 (с, 9H).
210		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 766,2 (M+H+); найдено: 766,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,18 (с, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,56 - 7,44 (м, 2H), 7,32 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,90 (т, J = 52,3 Гц, 1H), 6,65 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,6, 4,8 Гц, 1H), 5,15 (дд, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,37 (д, J = 1,9 Гц, 2H), 1,26 (т, J = 3,8 Гц, 2H), 1,08 (с, 2H), 1,03 (с, 9H).
211		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 752,2 (M+H+); найдено: 752,6 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,44 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,74 - 7,16 (м, 8H), 6,78 (т, J = 52Hz 1H), 5,68 (м, 4,8 Гц, 1H), 5,13 (к, J = 10,0 Гц, 1H), 4,80 - 4,65 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,44 (дд, J = 15,1, 3,4 Гц, 1H), 2,15 (дд, J = 15,2, 4,8 Гц, 1H), 1,75 (шс, 1H), 1,41 (шс, 1H), 0,99 (м, 9H).

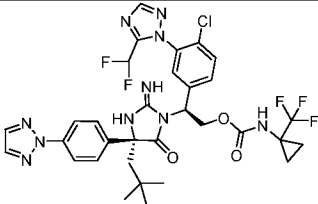
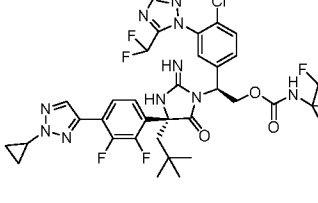
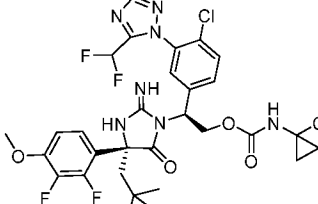
212		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 784,2 (M+H+); найдено: 784,7 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,17 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 - 7,73 (м, 2H), 7,70 - 7,19 (м, 6H), 6,92 - 6,56 (м, 2H), 5,68 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,09 (дд, J = 11,5, 9,7 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,31 - 1,21 (м, 2H), 1,08 (м, 2H), 0,99 (с, 9H).
213		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 784,2 (M+H+); найдено: 784,2 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,19 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,77 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,68 - 7,22 (м, 7H), 6,84 (т, J = 52 Гц, 1H), 6,59 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 5,67 (дд, J = 9,8, 4,9 Гц, 1H), 5,19 - 5,02 (м, 1H), 4,71 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,50 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,19 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,27 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,01 (с, 9H).
214		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{37}ClF_5N_9O_3$: 774,2 (M+H+); найдено: 774,2 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,07 (с, 1H), 7,76 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,63 - 7,33 (м, 6H), 6,69 (т, J = 52,6 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 5,52 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 4,77 (м, 2H), 4,66 (с, 1H), 3,63 (тт, J = 7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,27 (д, 15,2 Гц, 1H), 2,06 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,24 - 0,98 (м, 8H), 0,90 (с, 9H).

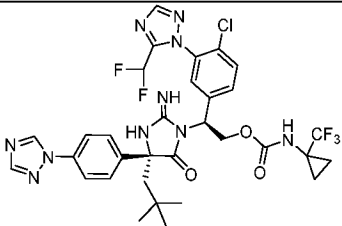
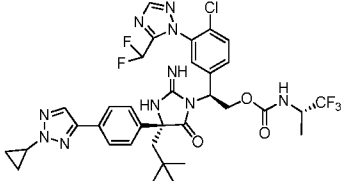
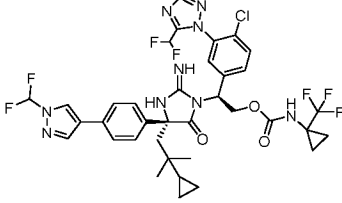
215		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 792,2 (M+H+); найдено: 792,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,18 (д, J = 3,0 Гц, 1H), 7,74 - 7,44 (м, 6H), 7,33 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 6,90 (т, J = 52 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,21 - 5,06 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 3,70 (тт, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,38 (м, 2H), 1,25 (м, 2H), 1,14 (м, 2H), 1,11 - 1,06 (м, 2H), 1,03 (с, 9H).
216		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_5N_8O_4$: 749,2 (M+H+); найдено: 749,6 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,82 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,68 - 7,52 (м, 2H), 7,47 (м, 3H), 7,30 (с, 1H), 6,80 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,67 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,11 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,6, 4,9 Гц, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,45 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,16 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,35 - 1,20 (м, 2H), 1,08 (м, 2H), 0,99 (с, 9H).
217		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{31}ClF_8N_{10}O_3$: 803,2 (M+H+); найдено: 803,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,04 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,81 - 7,34 (м, 7H), 6,91 (т, J = 52 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,13- 5,08 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 11,2, 5,7 Гц, 1H), 2,26 (м, 2H), 1,32 - 1,15 (м, 2H), 1,07 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).

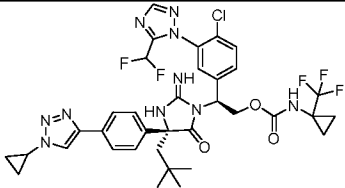
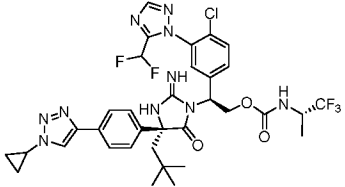
218		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{31}ClF_7N_9O_3$: 758,2 (M+H+); найдено: 758,2 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,85 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 7,73 - 7,14 (м, 7H), 6,78 (т, J = 52 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,14 (дд, J = 11,5, 9,7 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 3,87 - 3,66 (м, 2H), 2,45 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 1,00 (с, 9H).
219		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 740,2 (M+H+); найдено: 740,3 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,72 - 7,13 (м, 8H), 6,79 (т, J = 52 Гц, 1H), 6,01-5,71 (м, 1H), 5,67 (дд, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 11,5, 9,6 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 3,45 (т, J = 14,9 Гц, 2H), 2,46 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,00 (с, 9H).
220		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_5N_8O_3$: 733,2 (M+H+); найдено: 733,8 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 8,44 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,25 - 8,18 (м, 2H), 8,14 (дд, J = 9,1, 2,0 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,67 - 7,50 (м, 2H), 7,28 - 7,10 (м, 1H), 6,67 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,8, 4,7 Гц, 1H), 5,13 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,5, 4,7 Гц, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,56 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,29 (д, J = 15,2

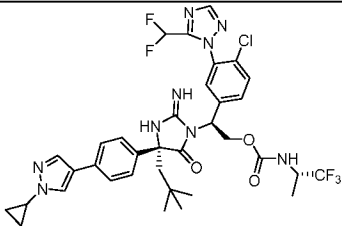
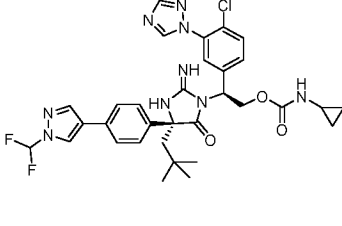
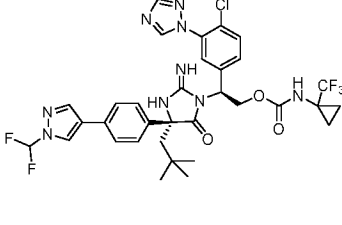
			Гц, 1H), 1,36 - 1,21 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).
221		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 748,2 (M+H+); найдено: 748,3 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,06 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,89 - 7,78 (м, 2H), 7,68 - 7,11 (м, 7H), 6,78 (т, J = 52Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,19 - 5,03 (м, 1H), 4,76 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 3,90 - 3,74 (м, 2H), 3,70 (тт, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,20 - 1,10 (м, 2H), 1,10 - 1,04 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).
222		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{30}ClD_3F_6N_{10}O_3$: 770,2 (M+H+); найдено: 770,4 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,19 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,02 - 7,86 (м, 2H), 7,69 - 7,51 (м, 2H), 7,34 - 7,21 (м, 3H), 6,78 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,8, 4,8 Гц, 1H), 5,10 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 2,42 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,30 - 1,22 (м, 2H), 1,08 (м, 2H), 0,98 (с, 9H).
223		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 775,2 (M+H+); найдено: 775,4 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,02 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,82 - 7,74 (м, 2H), 7,61 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,50 - 7,43 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 6,78 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,16 - 5,02 (м, 1H), 4,71 (дд, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H),

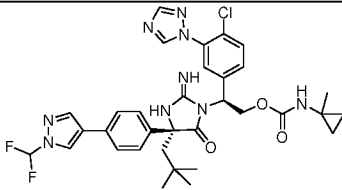
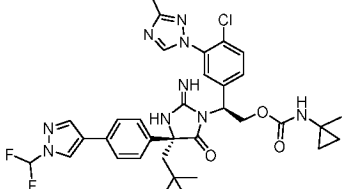
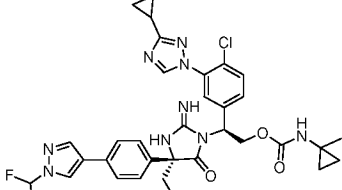
			4,11 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 2,49 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,16 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,36 (тдд, $J = 5,1, 4,3, 2,0$ Гц, 2H), 1,28 (дт, $J = 7,7, 3,2$ Гц, 2H), 1,19 - 1,12 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).
224		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$: 793,2 (M+H+); найдено: 793,4 (M+H+). ^1H	ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,19 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,62 – 7,53 (м, 3H), 7,39 (т, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,68 (дд, $J = 9,4, 5,0$ Гц, 1H), 5,14 (дд, $J = 11,4, 9,5$ Гц, 1H), 4,76 (дд, $J = 11,5, 5,1$ Гц, 1H), 4,11 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 2,46 – 2,28 (м, 2H), 1,37 – 1,31 (м, 2H), 1,30-1,25 (м, 2H), 1,18 – 1,11 (м, 2H), 1,09 (д, $J = 3,0$ Гц, 2H), 1,03 (с, 9H).
225		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{35}ClF_6N_{10}O_3$: 793,2 (M+H+); найдено: 793,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,02 (с, 1H), 7,93 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 7,89 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,58 (м, 2H), 7,40 - 7,15 (м, 4H), 6,76 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,61 (дд, $J = 9,4, 5,1$ Гц, 1H), 5,08 (дд, $J = 11,4, 9,5$ Гц, 1H), 4,68 (дд, $J = 11,3, 5,1$ Гц, 1H), 4,14 (дт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 2,35 (д, $J = 14,9$ Гц, 1H), 2,06 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 1,35 (м, 2H), 1,29 - 1,22 (м, 2H), 1,15 (тт, $J = 7,6, 5,4$ Гц, 2H), 1,07 (м, 2H), 0,97 (с, 9H).

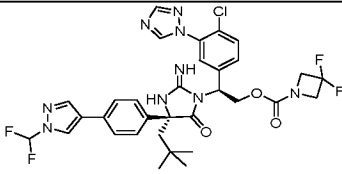
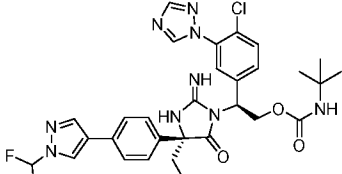
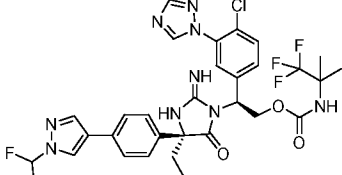
226		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$, 735,2 (M+H); Found, 735,4.	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,10 – 8,01 (м, 2H), 7,99 – 7,95 (м, 3H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 9,2, 2,3 Гц, 3H), 7,18 (с, 1H), 6,77 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,7, 5,0 Гц, 1H), 5,15 – 5,05 (м, 1H), 4,72 (дд, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 2,50 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,32 – 1,23 (м, 2H), 1,11-1,07 (м, 2H), 1,01 (с, 9H).
227		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{34}ClF_7N_{10}O_3$: 811,2 (M+H+); найдено: 811,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,31 – 7,88 (м, 3H), 7,86 – 7,45 (м, 4H), 7,19 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 52,3 Гц, 1H), 5,71 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,14 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 11,4, 4,8 Гц, 1H), 2,39 (к, J = 15,1 Гц, 2H), 1,38 – 1,07 (м, 8H), 1,03 (с, 9H).
228		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{31}H_{31}ClF_7N_7O_4$: 734,2 (M+H+); найдено: 734,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,27 (м, 1H), 7,71 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,02 – 6,75 (м, 3H), 5,67 (дд, J = 9,1, 5,0 Гц, 1H), 5,25 – 5,06 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 11,6, 5,1 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,45 – 2,26 (м, 2H), 1,40 – 1,26 (м, 4H), 1,01 (с, 9H).

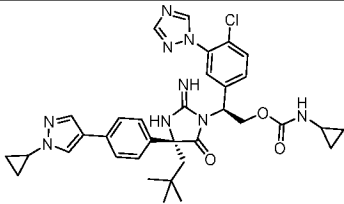
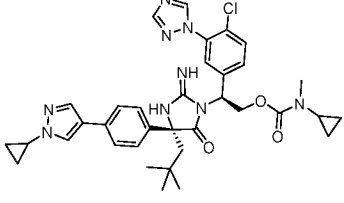
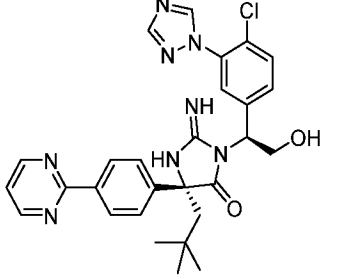
229		ЖХМС-ИЭР+: расч. для for $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$: 735,2 (M+H+); найдено: 732,5 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,12 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,68 – 7,53 (м, 4H), 7,18 (с, 1H), 6,79 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,15 – 5,04 (м, 1H), 4,72 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,50 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,32 – 1,24 (м, 2H), 1,11-1,07 (м, 2H), 1,01 (с, 9H).
230		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 763,3 (M+H+); найдено: 763,9 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,01 (м, 2H), 7,89 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,70 - 7,53 (м, 2H), 7,48 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,79 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,76 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 11,6, 9,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 11,6, 5,1 Гц, 1H), 4,39 - 4,23 (м, 1H), 4,12 (дт, J = 7,5, 3,7 Гц, 1H), 2,48 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,36 (ддд, J = 3,7, 2,7, 0,9 Гц, 2H), 1,29 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,15 (тдд, J = 8,0, 5,1, 0,8 Гц, 2H), 1,01 (с, 9H).
231		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{35}ClF_7N_9O_3$: 810,2; найдено 810,4.	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,41 (с, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,84 - 7,09 (м, 8H), 6,75 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,54 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 5,13 - 4,97 (м, 1H), 4,68 (дд, J = 11,3, 5,6 Гц, 1H), 2,43 (д, J = 14,8 Гц,

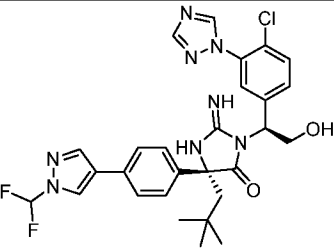
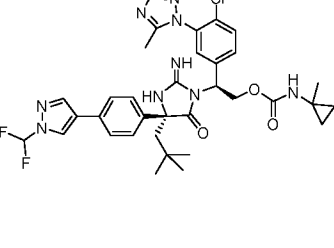
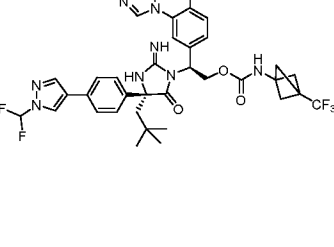
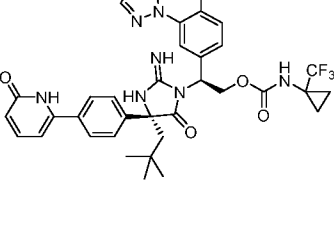
			1H), 2,10 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 1,23 (м, 2H), 1,05 (м, 2H), 0,79 (с, 6H), 0,25 (дд, J = 19,8, 7,5 Гц, 5H).
232		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 775,3 (M+H+); найдено: 775,8 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,38 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,63 - 7,53 (м, 2H), 7,48 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,22 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,76 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,8, 4,8 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 3,98 (тт, J = 7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,44 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,16 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,34 - 1,17 (м, 6H), 1,08 (с, 2H), 0,98 (с, 9H).
233		ЖХМС-ИЭР+: расч. Для $C_{34}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 763,3 (M+H+); найдено: 763,8 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,38 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,83 - 7,72 (м, 2H), 7,63 - 7,52 (м, 2H), 7,49 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,77 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,74 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,12 (дд, J = 11,5, 9,7 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 4,30 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 3,99 (тт, J = 7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,44 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,35 - 1,17 (м, 7H), 0,99 (с, 9H).

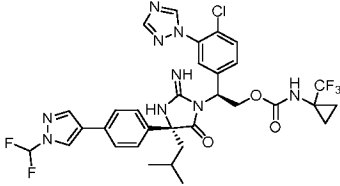
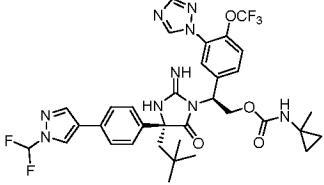
234		ЖХМС-ИЭР+: расч. Для $C_{35}H_{38}ClF_5N_9O_3$: 762,3 (M+H+); найдено: 763,0 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,06 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88 - 7,73 (м, 2H), 7,67 - 7,52 (м, 2H), 7,50 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,37 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,79 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,74 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,10 (дд, J = 11,6, 9,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 11,7, 5,1 Гц, 1H), 4,39 - 4,14 (м, 1H), 3,74 - 3,63 (м, 1H), 2,45 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,29 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,15 (м, 2H), 1,13 - 1,03 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).
235		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{34}ClF_2N_9O_3$: 666,2 (M+H+); найдено: 662,4 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,61 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,71 - 7,32 (м, 9H), 5,61 - 5,36 (м, 1H), 5,02 (дд, J = 11,1, 8,9 Гц, 1H), 4,72 - 4,58 (м, 1H), 2,45 (с, 1H), 2,30 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 0,96 (с, 9H), 0,62 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 0,41 (м, 2H).
236		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,1 (M+H+); найдено: 734,2 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,60 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,04 (м, 2H), 7,72 - 7,23 (м, 8H), 5,49 (т, J = 7,1 Гц, 1H), 5,12 - 4,97 (м, 1H), 4,67 (дд, J = 11,1, 5,8 Гц, 1H), 2,30 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,23 (с, 2H), 1,04 (с, 2H), 0,96 (с, 9H).

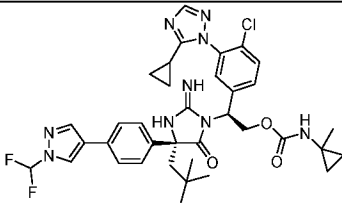
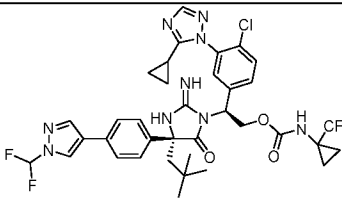
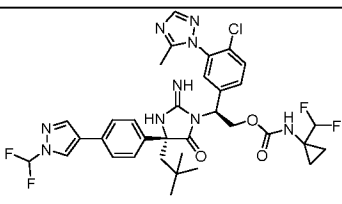
237		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 680,2 (M+H+); найдено: 680,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,61 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,72 - 7,14 (м, 8H), 5,46-5,47 (м, 1H), 4,96-4,97 (м, 1H), 4,62- 4,63 (м, 1H), 2,30 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,94 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,30 (д, J = 24,5 Гц, 3H), 0,96 (с, 9H), 0,65 (м, 2H), 0,53 (м, 2H).
238		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{38}ClF_2N_9O_3$: 694,2 (M+H+); найдено: 694,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,54 (с, 1H), 8,46 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,75 - 7,22 (м, 8H), 5,62 (дд, J = 9,4, 5,0 Гц, 1H), 5,02 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 1,00 (с, 9H), 0,69 (м, 2H), 0,59 (м, 2H).
239		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{40}ClF_2N_9O_3$: 720,2 (M+H+); найдено: 720,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,46 (м, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,73 - 7,29 (м, 8H), 5,61 (дд, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 11,4, 9,7 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 11,4, 4,9 Гц, 1H), 2,43 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,16 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,96 (тт, J = 8,4, 4,9 Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 0,99 (с, 9H), 0,97 - 0,88 (м, 2H), 0,87 (м, 2H), 0,68 (м, 2H), 0,58 (м, 2H).

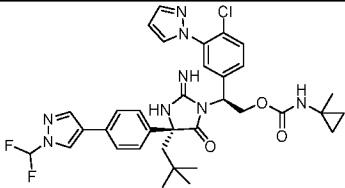
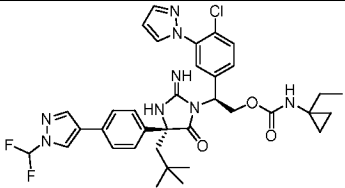
240		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{32}ClF_4N_9O_3$: 702,1 (M+H+); найдено: 702,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,69 (с, 1H), 8,47 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,73 - 7,53 (м, 3H), 7,53 - 7,42 (м, 4H), 7,42 - 7,29 (м, 1H), 5,67 (дд, J = 9,8, 4,6 Гц, 1H), 5,04 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,85-4,86 (м, 1H), 4,27 (м, 4H), 2,47 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,01 (с, 9H).
241		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{38}ClF_2N_9O_3$: 682,3 (M+H+); найдено: 682,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,68 (с, 1H), 8,46 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,74 - 7,25 (м, 8H), 5,64 (дд, J = 9,4, 5,0 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 11,5, 9,5 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 11,5, 5,1 Гц, 1H), 2,44 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,29 (с, 9H), 0,99 (с, 9H).
242		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 736,2 (M+H+); найдено: 736,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,67 (с, 1H), 8,46 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,10 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,68 - 7,29 (м, 8H), 5,66 (дд, J = 9,4, 5,0 Гц, 1H), 5,09 (дд, J = 11,5, 9,4 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,42 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,51 (с, 6H), 0,98 (с, 9H).

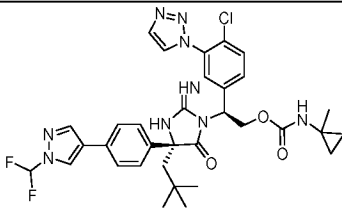
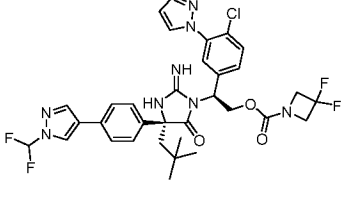
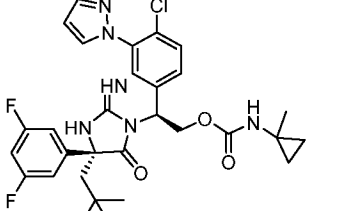
243		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{38}ClN_9O_3$: 656,2 (M+H+); найдено: 656,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,66 (с, 1H), 8,05 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,67 – 7,23 (м, 7H), 5,63 (м, 1H), 5,06 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,76 – 4,63 (м, 1H), 3,70 (тт, J = 7,3, 3,8 Гц, 1H), 2,45 (м, 2H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,21 – 1,03 (м, 4H), 0,99 (с, 9H), 0,72 – 0,34 (м, 4H).
244		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{40}ClN_9O_3$: 670,3 (M+H+); найдено: 670,1 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,69 (с, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,67 – 7,27 (м, 7H), 5,69 (м, 1H), 5,06 (м, 1H), 4,84 (м, 1H), 3,70 (дт, J = 7,5, 3,6 Гц, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,45 (м, 2H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,24 – 1,03 (м, 4H), 0,99 (с, 9H), 0,80 – 0,48 (м, 4H).
245		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{28}H_{29}ClN_8O_2$: 545,2 (M+H+); найдено: 545,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,87 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 8,73 (м, 1H), 8,47 – 8,33 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,61 (дд, J = 8,6, 1,6 Гц, 3H), 7,46 (ддд, J = 8,5, 2,4, 0,6 Гц, 1H), 7,42 – 7,32 (м, 2H), 5,45 (дд, J = 8,3, 4,4 Гц, 1H), 4,46 (дд, J = 11,2, 8,4 Гц, 1H), 4,22 (дд, J = 11,3, 4,4 Гц, 1H), 2,48 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 0,99 (с, 9H).

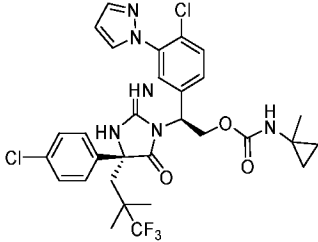
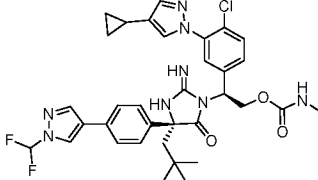
246		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{28}H_{29}ClF_2N_8O_2$: 583,2 [M+H+]; найдено: 583,3 [M+H+].	1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,52 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,68 – 7,20 (м, 8H), 5,49 – 5,39 (м, 1H), 4,32 – 4,23 (м, 1H), 4,16 (дд, J = 12,3, 3,1 Гц, 1H), 2,25 – 2,01 (м, 2H), 0,85 (с, 9H).
247		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{38}ClF_2N_9O_3$: 694,2 [M+H+]; найдено: 694,3 [M+H+].	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,47 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,70 – 7,14 (м, 8H), 5,63 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,03 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 0,99 (с, 9H), 0,75 – 0,65 (м, 2H), 0,63 – 0,51 (м, 2H).
248		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 760,2 (M+H+); найдено: 760,2 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,67 (с, 1H), 8,46 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,72 – 7,25 (м, 8H), 5,63 (дд, J = 9,4, 4,9 Гц, 1H), 5,08 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,35 – 1,96 (м, 7H), 1,00 (с, 9H).
249		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{34}ClF_3N_8O_4$: 711,3 (M+H+); найдено: 711,2 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,64 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,76 – 7,62 (м, 3H), 7,60 – 7,55 (м, 2H), 7,49 – 7,38 (м, 1H), 7,34 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,57 (д, 1H), 5,66 (дд, J =

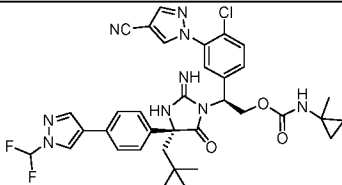
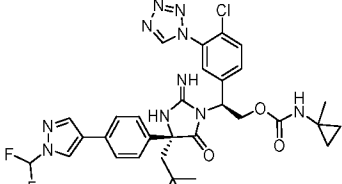
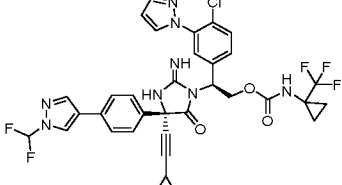
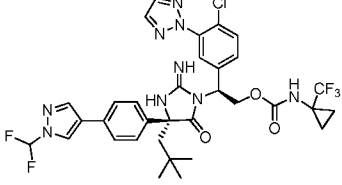
			9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,16 - 5,01 (м, 1H), 4,71 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,47 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,18 (д, 15,1 Гц, 1H), 1,36 - 1,19 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).
250		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{31}ClF_5N_9O_3$: 720,2 (M+H+); найдено: 720,0 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,71 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,08 (м, 2H), 7,69 – 7,59 (м, 3H), 7,55 – 7,30 (м, 5H), 5,67 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,29 (дд, J = 14,7, 6,3 Гц, 1H), 2,15 (дд, J = 14,7, 6,1 Гц, 1H), 1,76 (гептет, J = 6,6 Гц, 1H), 1,32 – 1,24 (м, 2H), 1,08 (м, 2H), 0,96 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,91 (д, J = 6,7 Гц, 3H).
251		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}F_5N_9O_4$: 730,3 (M+H+); найдено: 730,2 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,70 (с, 1H), 8,45 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,07 (м, 2H), 7,69 - 7,58 (м, 3H), 7,58 - 7,44 (м, 5H), 5,67 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 11,4, 9,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H), 1,01 (с, 9H), 0,79 - 0,65 (м, 2H), 0,60 (м, 2H).

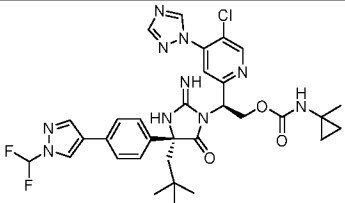
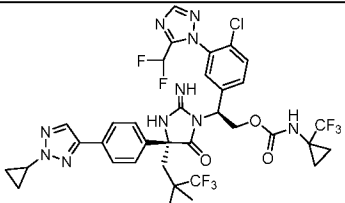
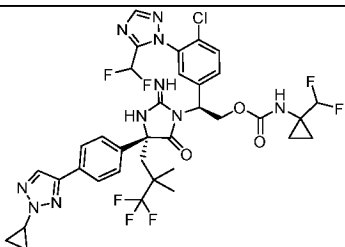
252		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{40}ClF_2N_9O_3$: 720,3 (M+H+); найдено: 720,2 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,40 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,68 - 7,31 (м, 7H), 7,26 (с, 1H), 5,56 - 5,36 (м, 1H), 4,98 (т, J = 10,0 Гц, 1H), 4,65 (дд, J = 11,3, 5,8 Гц, 1H), 2,30 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,95 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,40 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 1,28 (с, 3H), 0,96 (с, 9H), 0,94 - 0,80 (м, 4H), 0,70 - 0,62 (м, 2H), 0,61 - 0,50 (м, 2H).
253		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{37}F_5N_9O_3$: 774,3 (M+H+); найдено: 774,2 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,40 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,70 - 7,31 (м, 7H), 7,25 (с, 1H), 5,63 - 5,39 (м, 1H), 5,14 - 4,96 (м, 1H), 4,68 (дд, J = 11,1, 5,8 Гц, 1H), 2,29 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,94 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,39 (дт, J = 13,6, 6,9 Гц, 1H), 1,26 - 1,19 (м, 2H), 1,10 - 1,00 (м, 2H), 0,95 (с, 9H), 0,93 - 0,84 (м, 4H).
254		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 730,3 (M+H+); найдено: 730,3 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,48 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,72 - 7,19 (м, 8H), 5,67 (т, J = 56 Гц, 1H), 5,65 (м, 1H), 5,08 (д, J = 10,8 Гц, 1H), 4,71 (м, 1H), 2,45 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,07 (м, 2H), 0,99 (с, 9H), 0,91 (м, 2H).

			1H), 4,61 (дд, J = 11,2, 5,5 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,92 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,29 (с, 3H), 0,93 (с, 9H), 0,67 (с, 2H), 0,55 (с, 2H).
258		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{37}ClF_2N_8O_3$: 679,2 (M+H+); найдено: 679,3 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,42 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,67 – 7,45 (м, 9H), 7,36 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,37 – 6,21 (м, 1H), 5,59 – 5,40 (м, 1H), 4,97 (т, J = 10,1 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 11,2, 5,6 Гц, 1H), 2,34 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 1,97 (д, 1H), 1,28 (с, 3H), 0,97 (с, 9H), 0,71 – 0,60 (м, 2H), 0,58 – 0,47 (м, 2H).
259		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{39}ClF_2N_8O_3$: 693,3 (M+H+); найдено: 693,3 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,42 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,68 – 7,45 (м, 9H), 7,39 – 7,33 (м, 1H), 7,23 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,30 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 5,47 (дд, J = 8,6, 5,9 Гц, 1H), 4,96 (дд, J = 11,2, 8,9 Гц, 1H), 4,64 (дд, J = 11,2, 5,7 Гц, 1H), 2,33 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 1,99 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 1,51 (дт, J = 9,0, 6,5 Гц, 2H), 0,96 (с, 9H), 0,91 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 0,69 – 0,61 (м, 2H), 0,61 – 0,52 (м, 2H).

260		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 680,3 (M+H+); найдено: 680,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,44 (с, 1H), 8,16 – 8,02 (м, 2H), 7,66 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,63 – 7,35 (м, 7H), 7,27 (с, 1H), 5,57 (дд, J = 9,1, 5,5 Гц, 1H), 4,99 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 11,3, 5,4 Гц, 1H), 2,40 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 2,05 (д, J = 14,9 Гц, 1H), 1,29 (с, 3H), 0,98 (с, 9H), 0,71 – 0,62 (м, 2H), 0,59 – 0,52 (м, 2H).
261		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_4N_8O_3$: 701,2 (M+H+); найдено: 701,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,46 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,74 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,69 – 7,57 (м, 4H), 7,54 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 7,50 – 7,43 (м, 2H), 7,40 – 7,34 (м, 1H), 7,24 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,32 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 5,65 (дд, J = 9,7, 4,6 Гц, 1H), 5,04 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,90 – 4,83 (м, 1H), 4,27 (т, J = 11,8 Гц, 4H), 2,48 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,01 (с, 9H).
262		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{30}H_{30}ClF_5N_6O_3$: 653,2 (M+H+); найдено: 653,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 7,77 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,25 – 7,08 (м, 3H), 6,80 (тт, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,49 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 5,40 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 5,00 (дд, J = 11,2,

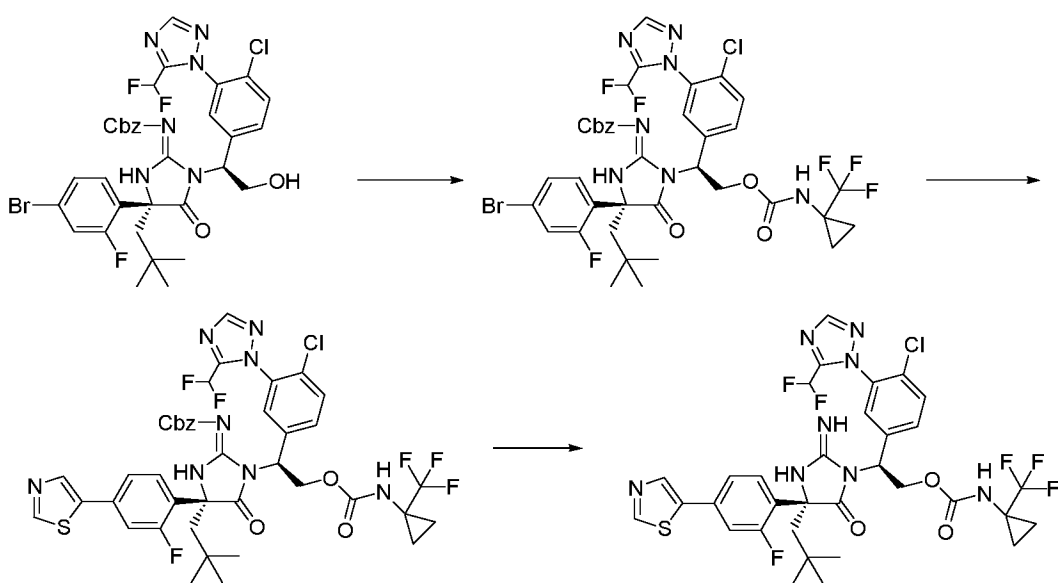
			9,1 Гц, 1H), 4,58 (дд, J = 11,2, 5,4 Гц, 1H), 2,35 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,29 (с, 3H), 1,13 (д, J = 8,0 Гц, 6H), 0,67 (т, J = 3,3 Гц, 2H), 0,56 (к, J = 4,7 Гц, 2H).
263		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{30}H_{31}Cl_2F_3N_6O_3$: 651,2 (M+H+); найдено: 651,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,68 (м, 2H), 7,47 (м, 3H), 7,37 – 7,13 (м, 4H), 6,50 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 5,38 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 4,99 (дд, J = 11,1, 9,2 Гц, 1H), 4,58 (дд, J = 11,2, 5,4 Гц, 1H), 2,44 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,29 (с, 3H), 1,13 (с, 6H), 0,67 (дд, J = 4,8, 4,3 Гц, 2H), 0,56 (т, J = 3,4 Гц, 2H).
264		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{37}H_{41}ClF_2N_8O_3$: 719,3 (M+H+); найдено: 719,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,41 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,66 – 7,38 (м, 7H), 7,38 – 7,30 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 5,42 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,96 (т, J = 10,0 Гц, 1H), 4,61 (дд, J = 11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,30 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,95 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 1,60 (тт, J = 8,7, 5,0 Гц, 1H), 1,27 (с, 3H), 0,96 (с, 9H), 0,84 – 0,75 (м, 2H), 0,68 – 0,62 (м, 2H), 0,58 – 0,50 (м, 2H), 0,46 (дт, J = 6,4, 4,5 Гц, 2H).

265		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_2N_9O_3$: 704,3 (M+H+); найдено: 704,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,42 (м, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,72 – 7,20 (м, 8H), 5,45 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 5,03 – 4,89 (м, 1H), 4,63 (дд, J = 11,0, 5,8 Гц, 1H), 2,30 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,94 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,28 (д, J = 2,3 Гц, 3H), 0,96 (с, 9H), 0,65 (м, 2H), 0,53 (м, 2H).
266		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{35}ClF_2N_{10}O_3$: 681,3 (M+H+); найдено: 681,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 9,37 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,70 - 7,08 (м, 8H), 5,50 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,99 - 4,89 (м, 1H), 4,66 (дд, J = 11,2, 5,8 Гц, 1H), 2,31 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,27 (с, 3H), 0,96 (с, 9H), 0,69 - 0,60 (м, 2H), 0,58 - 0,49 (м, 2H).
267		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{28}ClF_5N_8O_3$: 727,2 (M+H+); найдено: 727,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,41 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,73 - 7,28 (м, 10H), 6,42 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 5,46 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 5,08 - 4,90 (м, 1H), 4,75 (дд, J = 11,3, 5,6 Гц, 1H), 1,43 - 1,35 (м, 1H), 1,28 - 1,20 (м, 2H), 1,13 - 1,02 (м, 2H), 0,86 - 0,80 (м, 2H), 0,74 - 0,61 (м, 2H).
268		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 (M+H+); найдено: 734,0 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,46 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,89 – 7,08 (м, 9H), 5,6 (м, 1H), 5,1 (м, 1H), 4,8 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,24

			(м, 1H), 1,30 – 1,05 (м, 4H), 1,01 (с, 9H).
269		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{35}ClF_2N_{10}O_3$: 681,3 (M+H+); найдено: 681,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,67 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,16 (м, , 2H), 7,84 – 7,31 (м, 7H), 5,89 (м, 1H), 4,92 (т, $J = 10,9$ Гц, 1H), 2,50 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,16 (д, $J =$ 15,2 Гц, 1H), 1,31 (м, 3H), 0,99 (с, 9H), 0,52 (м, 4H).
270		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{33}ClF_8N_{10}O_3$, 829,2(M+H); найдено 829,3 (M+H).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 (м, 2H), 7,85 – 7,75 (м, 2H), 7,60 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J = 8,6$, 2,2 Гц, 1H), 7,51 – 7,45 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,77 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,68 (дд, $J = 9,5$, 4,8 Гц, 1H), 5,17 – 5,07 (м, 1H), 4,70 (дд, $J =$ 11,7, 4,9 Гц, 1H), 4,12 (тт, $J = 7,5$, 3,8 Гц, 1H), 2,76 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 2,46 (д, $J =$ 15,5 Гц, 1H), 1,39 – 1,33 (м, 2H), 1,30-1,25 (м, 2H), 1,21 – 1,13 (м, 8H), 1,12-1,07 (м, 2H).
271		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{34}ClF_7N_{10}O_3$, 811,2(M+H); найдено 811,5(M+H).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,01 (м, 2H), 7,80 (м, 2H), 7,66 – 7,43 (м, 5H), 7,19 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,78 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,91- 5,63(т, $J = 56,8$ Гц, 1H), 5,69 – 5,58 (м, 1H), 5,10 (дд, $J = 11,6$, 9,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, $J =$

			11,6, 4,9 Гц, 1H), 4,12 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 2,75 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 2,45 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 1,40 – 1,31 (м, 2H), 1,21 – 1,17 (м, 6H), 1,15 (м, 2H), 1,07 (м, 2H), 0,91 (м, 2H).

Пример 75: Получение соединения 272



Соединение 272

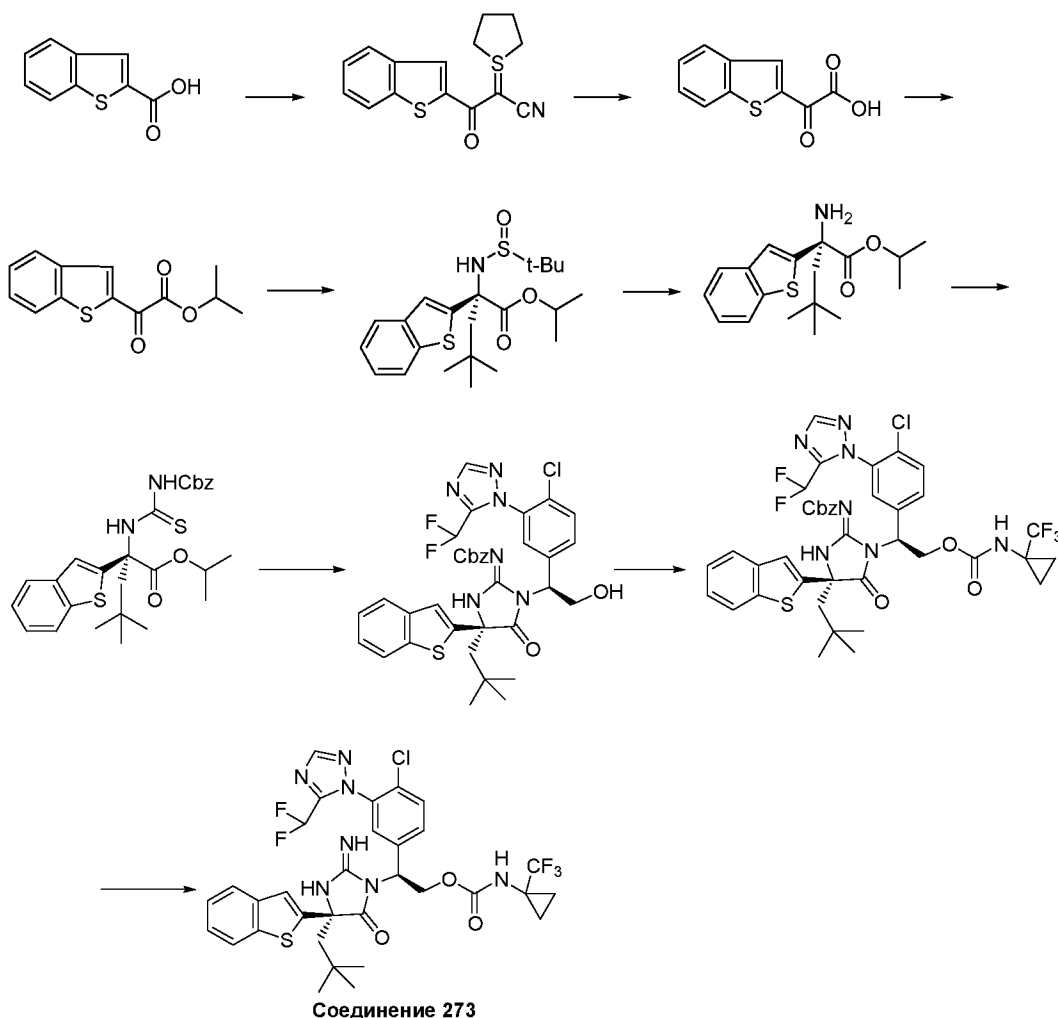
Получение бензил-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-
5 (дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: К раствору бензил-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (120 мг, 0,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) добавляли 1-изоцианато-1-(трифторметил)циклопропан в толуоле (1,13 М, 1,0 мл), затем *трет*-бутоксид титана (IV) (55 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную

смесь напрямую очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта. Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-

- 5 (трифторметил)циклопропил)карбамоил)оксиэтил)-4-(2-фтор-4-(тиазол-5-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: Деазированную смесь раствора бензил-((*R*)-4-(4-бром-2-фторфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)оксиэтил)-4-
- 10 неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (30 мг, 0,033 ммоль) в диоксане (1 мл), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)триазола (14 мг, 0,067 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (7,7 мг, 7,0 мкмоль) и карбоната калия (23 мг, 0,17 ммоль) и воды (0,20 мл) перемешивали при 100 °C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь охлаждали
- 15 до комнатной температуры и обрабатывали насыщенным водным раствором NH₄Cl и EtOAc. После перемешивания в течение 10 минут разделяли слои и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl и затем насыщенным солевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали
- 20 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением требуемого продукта. Получение соединения **272**: Раствор бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-
- 25 (трифторметил)циклопропил)карбамоил)оксиэтил)-4-(2-фтор-4-(тиазол-5-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (21 мг, 0,023 ммоль) в ТФК (1,0 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeOH и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя смесью 5-100% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% ТФК, с получением продукта.

30

Пример 76: Получение соединения 273



Получение **3-(бензо[b]тиофен-2-ил)-3-оксо-2-(тетрагидро-1H-тиофен-1-илиден)пропаннитрила**: К раствору бензо[b]тиофен-2-карбоновой кислоты (3,0 г, 17 ммоль), бромидной соли 1-(цианометил)тетрагидро-1H-тиофен-1-ий-илида серы (4,6 г, 22 ммоль) и НАТУ (7,0 г, 18,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (8,8 мл, 50,5 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и EtOAc . Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на

силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта, который сразу использовали для следующей реакции.

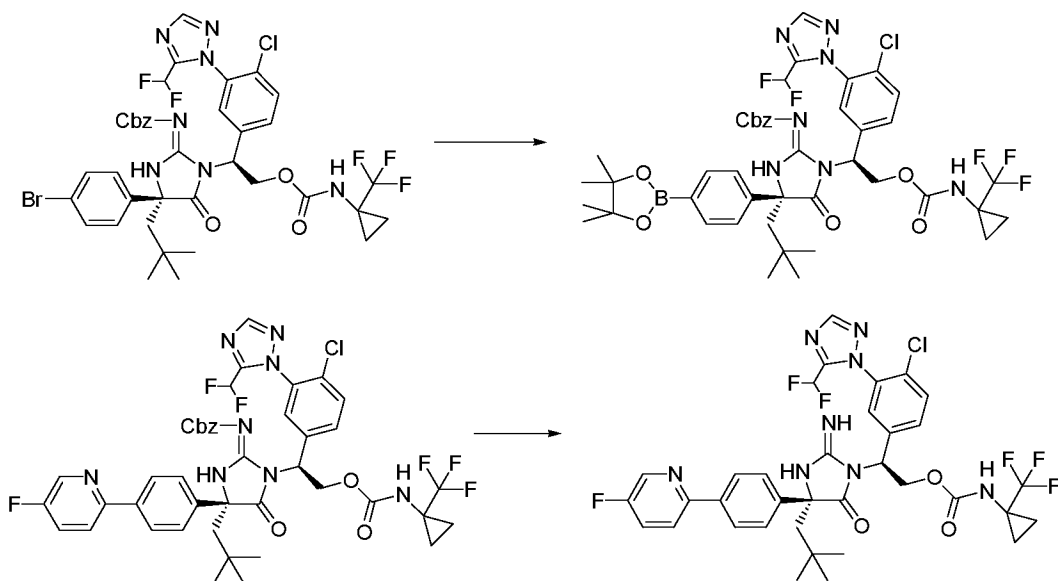
Получение **2-(бензо[b]тиофен-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты**: К раствору 3-(бензо[b]тиофен-2-ил)-3-оксо-2-(тетрагидро-1H-тиофен-1-

- 5 илиден)пропаннитрила (4,8 г, 17 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли Oxone® (пероксомоносульфат калия, 10 г, 33 ммоль) в виде раствора в воде (100 мл) на водяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора тиосульфата натрия и EtOAc. Слои разделяли и
- 10 дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную смесь сразу использовали далее.

- Получение **изопропил-2-(бензо[b]тиофен-2-ил)-2-оксоацетата**: К раствору неочищенной 2-(бензо[b]тиофен-2-ил)-2-оксоуксусной кислоты (3,4 г, 0,020
- 15 моль) в дихлорметане (100 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (7,3 мл, 0,042 моль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (4,8 г, 0,025 моль), 4-(диметиламино)пиридин (0,10 г, 0,083 моль) и 2-пропанол (2,6 мл, 0,033 моль). Реакционную смесь поддерживали при
- 20 комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором NH₄Cl и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали колоночной
- 25 хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Затем получали **соединение 275** способом получения **соединения 177**.

Пример 77: Получение соединения 274



Соединение 274

- Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксо-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)имидазолидин-2-илиден)карбамата: Дегазированную смесь раствора бензил-((*R*)-4-(4-бромфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (30 мг, 0,033 ммоль) в диоксане (1 мл), бис(пинаколато)дибора (17,3 мг, 0,070 ммоль), ацетата палладия (1,2 мг, 0,010 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенила (3,3 мг, 0,01 ммоль) и ацетата калия (10 мг, 0,10 ммоль) перемешивали при 100 °С в течение 0,5 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле 0-100% EtOAc/гексаны) с получением требуемого продукта.

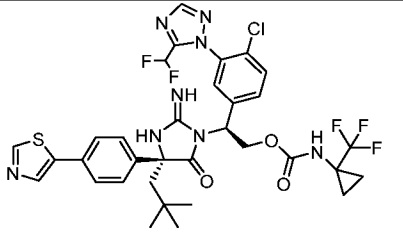
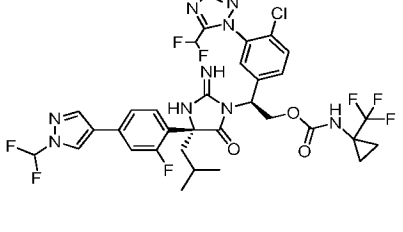
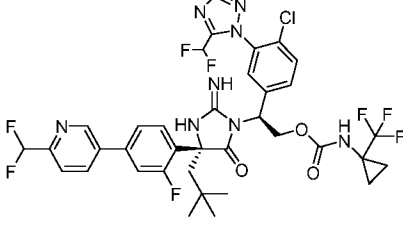
Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(2-фтор-4-(5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамат: Дегазированную смесь бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксо-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)имидазолидин-2-илиден)карбамата (15 мг, 0,016 ммоль) в диоксане (1,0 мл), 2-бром-5-фторпиридина (14 мг, 0,080 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (2,8 мг, 1,0 мкмоль), карбоната калия (18 мг, 0,029 ммоль) и воды (0,20 мл) перемешивали при 100 °С в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали смесь EtOAc. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением требуемого продукта.

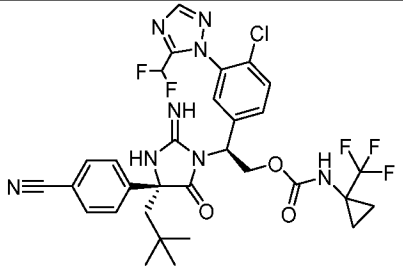
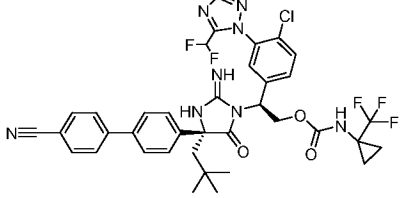
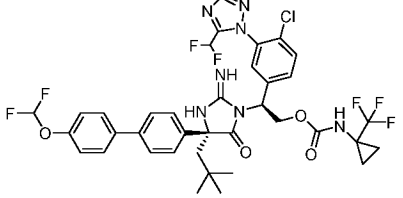
Получение соединения **274**: Раствор бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(2-фтор-4-(5-фторпиридин-2-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (5,0 мг, 0,0056 ммоль) в ТФК (1 мл) нагревали при 60 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeOH и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя смесью 5-100% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% ТФК, с получением **соединения 274** (3,0 мг, 65%). ЖХМС-ИЭР+ *m/z* расч. для C₃₅H₃₃ClF₆N₈O₃ [M+H⁺]: 763,2 (M+H⁺); найдено: 763,4 (M+H⁺). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (дт, J = 3,0, 0,6 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09 - 7,82 (м, 4H), 7,71 (ддд, J = 8,9, 8,2, 3,0 Гц, 1H), 7,67 - 7,46 (м, 4H), 7,24 (с, 1H), 6,78 (т, J = 52 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H),

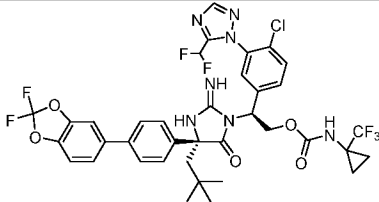
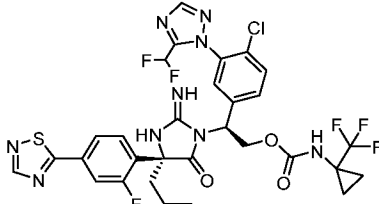
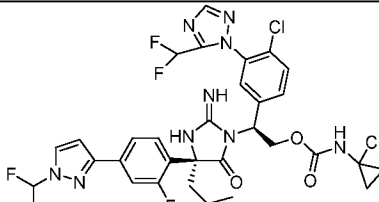
2,51 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,30 - 1,25 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,01 (с, 9H).

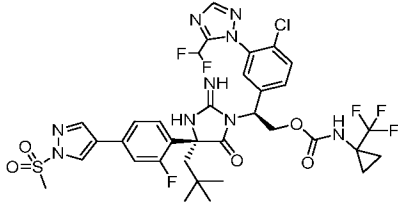
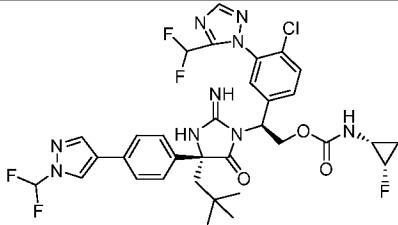
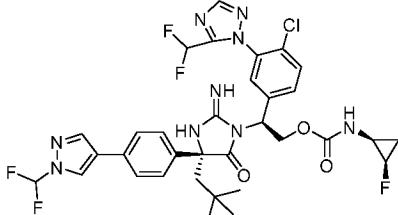
Аналогичным образом получали следующие примеры.

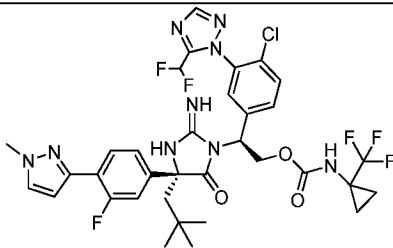
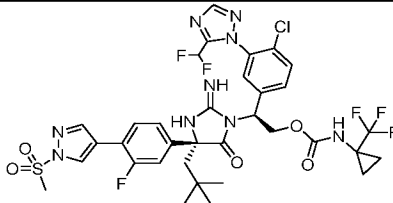
№ Соед инен ия	Структуры	Данные о массе	Данные ЯМР
275		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 764,2 (M+H+); Найдено: 764,4 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,82 (с, 2H), 8,34 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,69 - 7,45 (м, 3H), 7,13 (с, 1H), 6,73 (т, J = 52,5 Гц, 1H), 5,74 - 5,62 (м, 1H), 5,15 - 4,98 (м, 1H), 4,76 - 4,65 (м, 1H), 2,51 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 1,35 - 1,18 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,01 (с, 9H).
276		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{32}ClF_5N_8O_3S$: 751,2 (M+H+); Найдено: 751,4 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,01 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,02 - 7,90 (м, 3H), 7,80 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,66 - 7,40 (м, 4H), 7,20 (с, 1H), 6,78 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,67 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 2,5 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,30 - 1,05 (м, 4H), 1,01 (с, 9H).

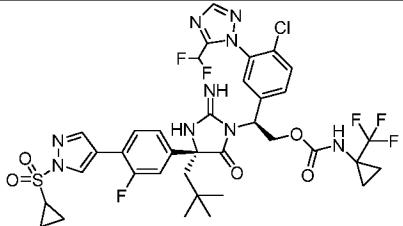
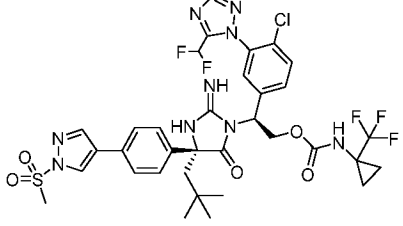
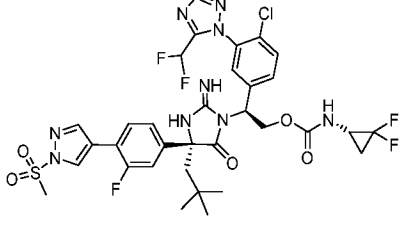
277		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{32}ClF_5N_8O_3S$: 751,2 (M+H+); Найдено: 751,1 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,34 - 7,90 (м, 3H), 7,71 - 7,52 (м, 4H), 7,48 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,79 (т, J = 52,3 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,4, 4,8 Гц, 1H), 5,11 (т, J = 10,7 Гц, 1H), 2,48 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,16 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,30 - 1,05 (м, 4H), 1,00 (с, 9H).
278		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{30}ClF_8N_9O_3$: 788,2 (M+H+); Найдено: 788,6(M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,51 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,26 - 7,28 (м, 10H), 6,93 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 10,7 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,7, 4,9 Гц, 1H), 2,31 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 1,80 - 1,68 (м, 1H), 1,27 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,05 (д, J = 6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J = 6,7 Гц, 3H).
279		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{33}ClF_8N_8O_3$: 813,2 (M+H+); Найдено: 813,6 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,89 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,26 - 8,15 (м, 3H), 7,80 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,58 - 7,46 (м, 3H), 6,91 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 6,78 (т, J = 55,3 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 2,44 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,39 (д, J = 14,8 Гц, 1H), 1,27 (т, J = 3,8 Гц, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,05 (с, 9H).

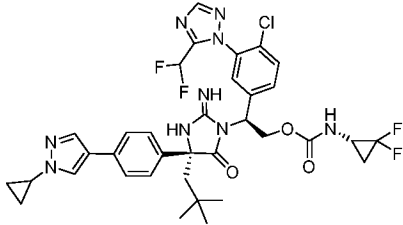
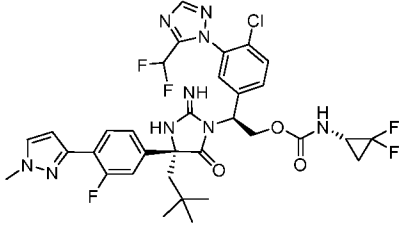
280		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{31}H_{30}ClF_5N_8O_3$: 692,2 (M+H+); Найдено: 693,6 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,24 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,71 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,66 - 7,49 (м, 4H), 7,24 (с, 1H), 6,85 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,66 (дд, J = 9,7, 5,0 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,6, 4,9 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,28 (к, J = 5,4 Гц, 2H), 1,08 (м, 2H), 0,98 (с, 9H).
281		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{37}H_{34}ClF_5N_8O_3$: 769,2 (M+H+); Найдено: 769,6 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,16 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,87 - 7,77 (м, 4H), 7,68 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,65 - 7,54 (м, 2H), 7,54 - 7,50 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 6,79 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,74 - 5,62 (м, 1H), 5,11 (т, J = 10,7 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 2,50 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,28 (к, J = 5,2 Гц, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,01 (с, 9H).
282		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{37}H_{35}ClF_7N_7O_4$: 810,2 (M+H+); Найдено: 810,6 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,01 (с, 1H), 7,71 - 7,52 (м, 6H), 7,49 - 7,43 (м, 2H), 7,30 - 7,21 (м, 3H), 6,87 (т, J = 74,0 Гц, 1H), 6,79 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,11 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,50 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,18 (д,

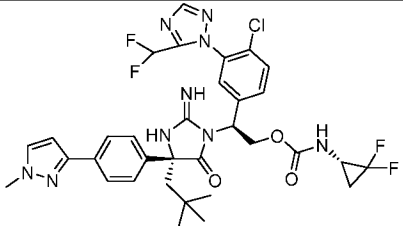
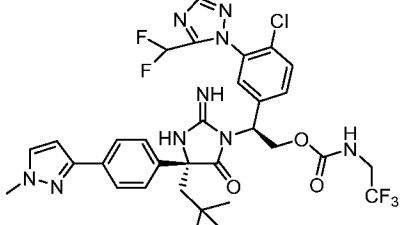
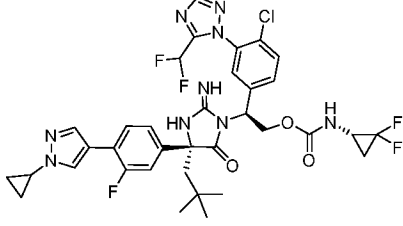
			J = 15,2 Гц, 1H), 1,28 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 1,08 (м, 2H), 1,01 (с, 9H).
283		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{37}H_{33}ClF_7N_7O_5$: 824,2 (M+H+); Найдено: 824,6 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,59 (м, 4H), 7,52 - 7,45 (м, 3H), 7,42 (дд, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,79 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,11 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,48 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,30 - 1,24 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).
284		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{30}ClF_6N_9O_3S$: 770,2 (M+H+); Найдено: 770,2 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,82 (с, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,90 - 7,83 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,73 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,54 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 6,90 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,15 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,6, 4,9 Гц, 1H), 2,48 - 2,35 (м, 2H), 1,27 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,04 (с, 9H).
285		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{32}ClF_8N_9O_3$: 802,2 (M+H+); Найдено: 802,8 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,79 - 7,46 (м, 6H), 7,45 - 7,34 (м, 1H), 7,05 - 6,71 (м, 2H), 5,69 (дд, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H), 5,15 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,76 (дд,

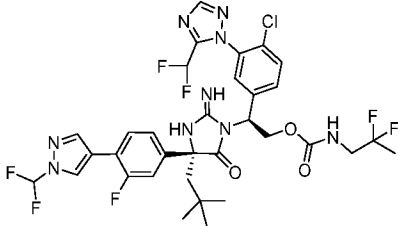
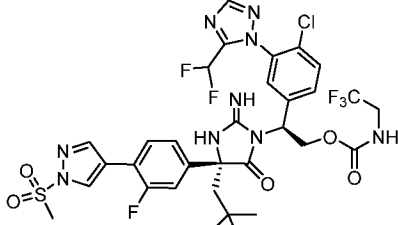
			J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,48 - 2,29 (м, 2H), 1,27 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,04 (с, 9H).
286		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_5S$: 830,3 (M+H+); Найдено: 830,2 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,58 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,79 - 7,58 (м, 2H), 7,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,37 (м, 1H), 7,35 - 7,23 (м, 2H), 6,93 (д, J = 52,1 Гц, 1H), 5,57 (дд, J = 8,7, 5,9 Гц, 1H), 5,07 (дд, J = 11,1, 8,8 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 11,1, 5,9 Гц, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,30 - 2,08 (м, 2H), 1,26 - 1,19 (м, 2H), 1,06 (м, 2H), 0,98 (с, 9H).
287		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 (M+H+); Найдено: 734,3 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,46 (с, 1H), 8,07 (м, 2H), 7,76 - 7,17 (м, 8H), 6,79 (т, J = 52 Гц, 1H), 5,66 (дд, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H), 5,13 (дд, J = 11,5, 9,5 Гц, 1H), 4,73 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 4,69 - 4,44 (м, 1H), 2,54 (дт, J = 9,9, 5,2 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,18 - 1,01 (м, 1H), 1,0 - 0,80 (м, 10H).
288		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 (M+H+); Найдено: 734,3 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,46 (с, 1H), 8,07 (м, 2H), 7,73 - 7,19 (м, 8H), 6,79 (т, J = 52 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,6, 4,8 Гц,

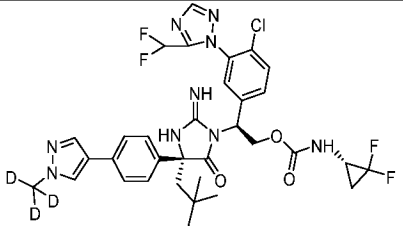
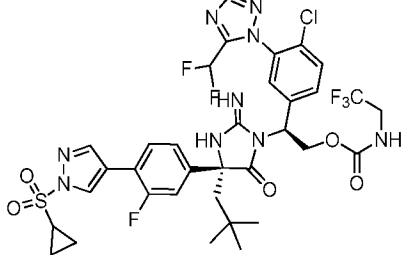
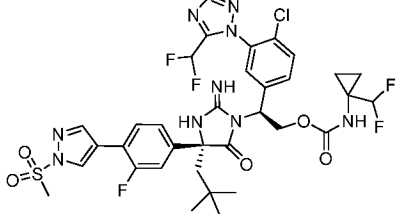
			1H), 5,12 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,76 - 4,66 (м, 1H), 4,66-4,50 (м, 1H), 2,52 (дт, J = 9,4, 5,3 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,17 - 1,02 (м, 1H), 0,98 (с, 9H), 0,95 - 0,78 (м, 1H).
289		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 766,2 (M+H+); Найдено: 766,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,03 (с, 1H), 7,77 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,39 – 7,15 (м, 3H), 6,92 – 6,61 (м, 2H), 5,49 (шс, 1H), 5,05 (дд, J = 11,1, 9,0 Гц, 1H), 4,70 – 4,58 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,25 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,93 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,23 (м, 2H), 1,04 (м, 2H), 0,95 (с, 9H).
290		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_5S$: 830,3 (M+H+); Найдено: 830,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,59 (м, 3H), 7,47 – 7,23 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 6,74 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,49 (дд, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 5,15 – 4,98 (м, 1H), 4,65 (дд, J = 11,1, 5,6 Гц, 1H), 3,47 (с, 3H), 2,29 – 2,17 (м, 1H), 1,98 – 1,88 (м, 1H), 1,32 – 1,26 (м, 4H), 0,94 (с, 9H).

291		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_5S$: 856,2 (M+H+); Найдено: 856,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,49 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,59 (м, 3H), 7,39 – 7,16 (м, 3H), 6,74 (т, J = 52 Гц, 1H), 5,49 (дд, J = 8,8, 5,6 Гц, 1H), 5,13 – 5,01 (м, 1H), 4,65 (дд, J = 11,1, 5,6 Гц, 1H), 3,01 (ддд, J = 12,5, 8,1, 4,6 Гц, 1H), 2,32 – 2,14 (м, 1H), 1,99 – 1,86 (м, 1H), 1,46 – 1,15 (м, 8H), 0,95 (с, 9H).
292		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_5S$: 812,2 (M+H+); Найдено: 812,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,52 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,68 - 7,39 (м, 6H), 7,16 (с, 1H), 6,72 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,52 (дд, J = 8,9, 5,5 Гц, 1H), 5,16 - 4,99 (м, 1H), 4,65 (дд, J = 11,1, 5,6 Гц, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,31 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,00 - 1,90 (м, 1H), 1,23-1,05 (м, 4H), 0,95 (с, 9H).
293		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_5S$: 798,2 (M+H+); Найдено: 798,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,52 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,30 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,48 - 7,24 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 6,76 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,11 (т, J = 10,1 Гц, 1H), 4,75 - 4,56 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,12-3,09 (м, 1H), 2,33 - 2,19 (м, 1H), 2,02 - 1,89 (м, 1H), 1,70-1,64 (м, 1H), 1,45

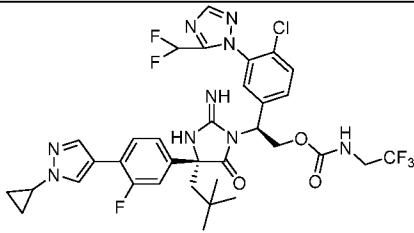
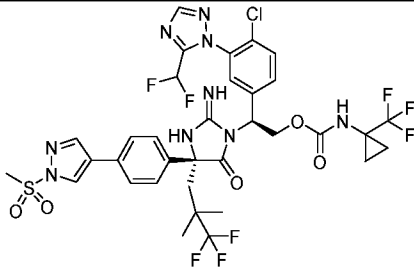
			- 1,31 (м, 1H), 0,95 (с, 9H).
294		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 742,3 (M+H+); Найдено: 742,4 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,04 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,73 - 7,11 (м, 7H), 6,79 (т, J = 52 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,19 - 5,03 (м, 1H), 4,74 (дд, J = 11,4, 5,0 Гц, 1H), 3,70 (тт, J = 7,3, 3,9 Гц, 1H), 3,10 (с, 1H), 2,45 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,40 (м, 2H), 1,25 - 1,10 (м, 2H), 1,07 (м, 2H), 0,99 (с, 9H).
295		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 734,2 (M+H+); Найдено: 734,2 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,03 (с, 1H), 7,78 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,45 - 7,17 (м, 3H), 6,78 (т, J = 52 Гц, 1H), 6,65 (м, 1H), 5,50 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 5,11 (т, J = 10,1 Гц, 1H), 4,73 - 4,55 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,20- 3,15 (м, 1H), 2,26 (д, J=14,6 Гц, 1H), 1,93 (д, J=14,6 Гц, 1H), 1,80 - 1,55 (м, 1H), 1,45 - 1,25 (м, 1H), 0,95 (с, 9H).

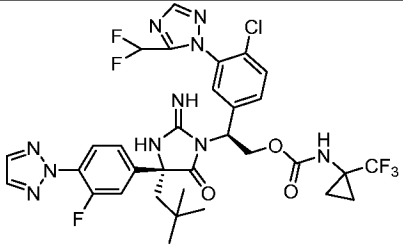
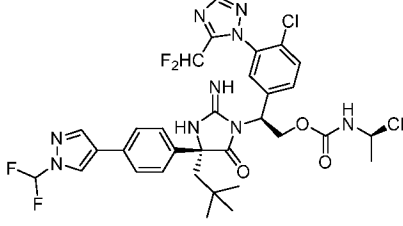
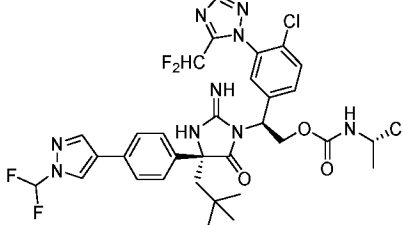
296		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{34}ClF_4N_9O_3$: 716,2 (M+H+); Найдено: 716,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,03 (с, 1H), 7,78 - 7,12 (м, 8H), 6,80 (т, J = 52 Гц, 1H), 6,64 (м, 1H), 5,69 (дд, J = 9,8, 4,9 Гц, 1H), 5,11 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,10 (м, 1H), 2,46 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,77-1,70 (м, 1H), 1,42-1,38 (м, 1H), 0,99 (с, 9H).
297		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{33}ClF_5N_9O_3$: 722,2 (M+H+); Найдено: 722,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,03 (с, 1H), 7,88 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 7,80 - 7,68 (м, 2H), 7,68 - 7,58 (м, 2H), 7,58 - 7,17 (м, 3H), 6,80 (т, J = 52 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,70 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,14 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,88 - 3,65 (м, 2H), 2,48 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,00 (с, 9H).
298		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{35}ClF_5N_9O_3$: 760,2 (M+H+); Найдено: 760,3(M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,11 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,71 - 7,52 (м, 3H), 7,28 - 7,15 (м, 3H), 6,81 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,71 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,12 (дд, J = 11,6, 9,7 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 3,73 (тт, J = 7,3, 3,6 Гц, 1H), 3,11 (тдд, J = 10,2, 5,6, 2,8

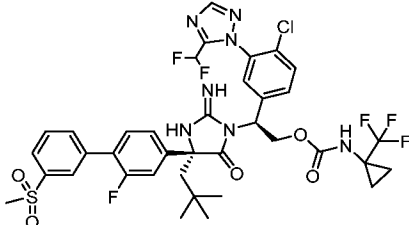
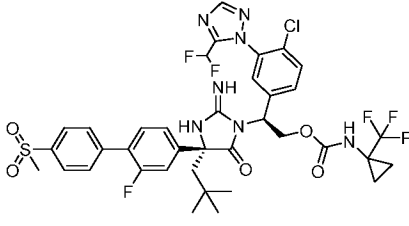
			Гц, 1H), 2,44 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,20 – 2,05 (м, 1H), 1,85 – 1,67 (м, 1H), 1,46 – 1,43 (м, 1H), 1,20 – 1,05 (м, 4H), 0,98 (с, 9H).
299		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 772,2 (M+H+); Найдено: 772,4 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,47 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,77 – 7,17 (м, 8H), 6,82 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,69 (дд, $J = 9,5, 4,9$ Гц, 1H), 5,12 (дд, $J = 11,5, 9,6$ Гц, 1H), 4,75 (дд, $J = 11,6, 5,0$ Гц, 1H), 3,59 – 3,37 (м, 2H), 2,45 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,14 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,57 (т, $J = 18,6$ Гц, 3H), 1,00 (с, 9H).
300		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{32}ClF_6N_9O_5S$: 804,2 (M+H+); Найдено: 804,2 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (дд, $J = 1,7, 0,7$ Гц, 1H), 8,29 (т, $J = 1,0$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,65 – 7,55 (м, 3H), 7,38 – 7,26 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 6,75 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,51 (дд, $J = 8,9, 5,4$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J = 11,1, 9,0$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J = 11,2, 5,6$ Гц, 1H), 3,75 (к, $J = 8,9$ Гц, 2H), 3,47 (с, 3H), 2,26 (д, $J = 14,6$ Гц, 1H), 1,94 (м, 1H), 0,96 (с, 9H).

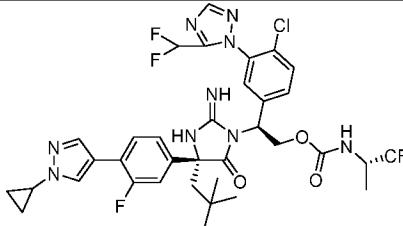
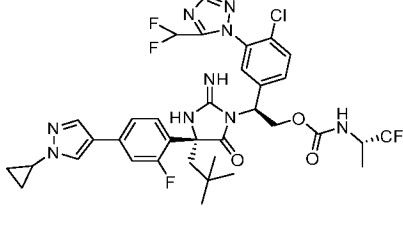
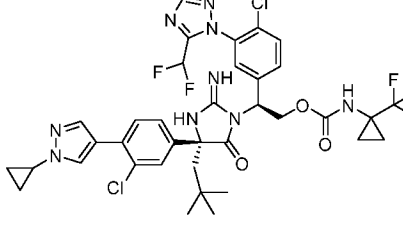
301		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{31}D_3ClF_4N_9$ O_3: 719,2 (M+H+); Найдено: 719,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,03 (с, 1H), 7,97 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,76 - 7,19 (м, 7H), 6,79 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,77 - 5,63 (м, 1H), 5,11 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 3,11 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 2,45 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,38 (м, 1H), 0,99 (с, 9H).
302		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_5S$: 830,2 (M+H+); Найдено: 830,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,49 (дд, J = 1,8, 0,7 Гц, 1H), 8,28 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,69 - 7,52 (м, 3H), 7,39 - 7,25 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 6,74 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,53 (д, J = 16,7 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 11,1, 9,0 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,1, 5,6 Гц, 1H), 3,75 (к, J = 9,2 Гц, 2H), 3,01 (тт, J = 7,9, 4,7 Гц, 1H), 2,26 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,93 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,47 - 1,37 (м, 2H), 1,27 - 1,20 (м, 2H), 0,96 (с, 9H).
303		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{35}ClF_5N_9O_5S$: 812,2 (M+H+); Найдено: 812,5 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,59 - 8,44 (м, 1H), 8,29 (т, J = 1,0 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,65 - 7,51 (м, 3H), 7,32 (т, J = 11,7 Гц, 2H), 7,19 (с, 1H), 6,75 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,81 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,49 (с, 1H),

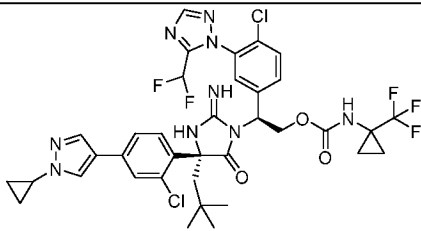
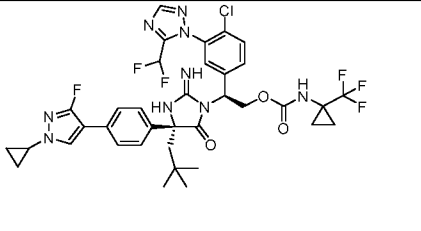
			5,11 - 4,93 (м, 1H), 4,66 (дд, J = 11,1, 5,6 Гц, 1H), 3,47 (с, 3H), 2,24 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,97 - 1,88 (м, 1H), 1,08-1,02 (м, 2H), 0,95 (с, 9H), 0,90-0,84 (м, 2H).
304		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{29}ClD_3F_6N_9$ O_3 : 743,2 (M+H+); Найдено: 743,4 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,03 (м, 2H), 7,95 - 7,81 (м, 1H), 7,67 - 7,51 (м, 3H), 7,29 - 7,15 (м, 3H), 6,79 (т, J = 52 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,14 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 3,78 (м, 2H), 2,41 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 0,99 (с, 9H).
305		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{31}ClD_3F_6N_9$ O_3 : 769,2 (M+H+); Найдено: 769,4 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (с, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,89 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,70 - 7,49 (м, 3H), 7,30 - 7,11 (м, 2H), 6,78 (т, J = 52 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,8, 4,8 Гц, 1H), 5,10 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 2,40 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,36 - 1,21 (м, 2H), 1,08 (м, 2H), 0,98 (с, 9H).
306		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 792,2 (M+H+); Найдено: 792,4 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (с, 1H), 8,09 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,88 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,62 - 7,51 (м, 2H), 7,26 - 7,14 (м, 3H), 6,78 (т, J = 52 Гц,

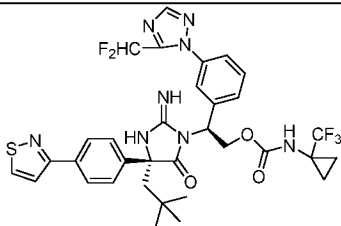
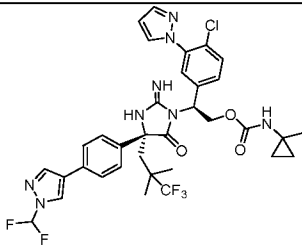
			1H), 5,68 (дд, J = 9,8, 4,8 Гц, 1H), 5,10 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,70 (дд, J = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 3,72 (тт, J = 7,4, 3,9 Гц, 1H), 2,40 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,27 (м, 2H), 1,15 (м, 2H), 1,08 (м, 4H), 0,98 (с, 9H).
307		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 766,2 (M+H+); Найдено: 766,4 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,09 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,91 - 7,81 (м, 2H), 7,71 - 7,53 (м, 3H), 7,26 - 7,19 (м, 2H), 6,79 (т, J = 52 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,14 (дд, J = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,76 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 3,88 - 3,65 (м, 3H), 2,42 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,18 - 1,10 (м, 2H), 1,11 - 1,04 (м, 2H), 0,99 (с, 9H).
308		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{32}ClF_8N_9O_5S$: 866,2 (M+H+); Найдено: 866,4 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,64 - 7,41 (м, 6H), 7,11 (с, 1H), 6,73 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,48 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 5,08 (т, J = 10,3 Гц, 1H), 4,62 (дд, J = 11,2, 5,3 Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 2,53 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,19 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,24 (м, 2H), 1,16 (д, J = 7,1 Гц, 6H), 1,07 (м, 2H).

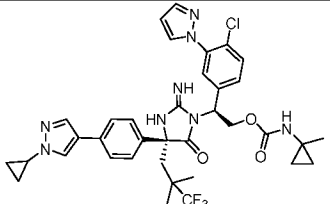
309		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{31}ClF_6N_{10}O_3$: 753,2 (M+H+); Найдено: 753,4 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,18 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02 (с, 2H), 7,85 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 7,70 - 7,56 (м, 2H), 7,48 (дд, J = 12,2, 2,1 Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 1H), 7,37 - 7,26 (м, 1H), 6,83 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,10 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,6, 4,9 Гц, 1H), 2,46 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,33 - 1,22 (м, 2H), 1,14 - 1,03 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).
310		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 772,2 (M+H+); Найдено: 772,2 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,44 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,69 - 7,15 (м, 8H), 6,77 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,66 (дд, J = 9,5, 4,8 Гц, 1H), 5,16 (дд, J = 11,4, 9,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,4, 4,9 Гц, 1H), 4,32 (м, 1H), 2,42 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,31 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 0,98 (с, 9H).
311		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 772,2 (M+H+); Найдено: 772,3 (M+H+).	^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,73 - 7,13 (м, 8H), 6,79 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,74 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,12 (дд, J = 11,6, 9,7 Гц, 1H), 4,74 (дд, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 4,31 (м, 1H), 2,44 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,16 (д, J =

			15,1 Гц, 1H), 1,29 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,00 (с, 9H).
312		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{37}H_{36}ClF_6N_7O_5S$: 840,2 (M+H+); Найдено: 840,5 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,20 (с, 1H), 8,13 - 8,08 (м, 2H), 8,01 (ддд, J = 7,9, 1,9, 1,1 Гц, 1H), 7,89 (дд, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,69 - 7,60 (м, 2H), 7,55 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,42 - 7,26 (м, 3H), 6,82 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,69 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,12 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,46 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,33 - 1,23 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).
313		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{37}H_{36}ClF_6N_7O_5S$: 840,2 (M+H+); Найдено: 840,3 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,19 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,5 Гц, 2H), 7,60 (м, 3H), 7,35 (м, 3H), 6,82 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,8, 4,8 Гц, 1H), 5,20 - 5,05 (м, 1H), 4,72 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 2,46 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,35 - 1,20 (м, 2H), 1,09 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).

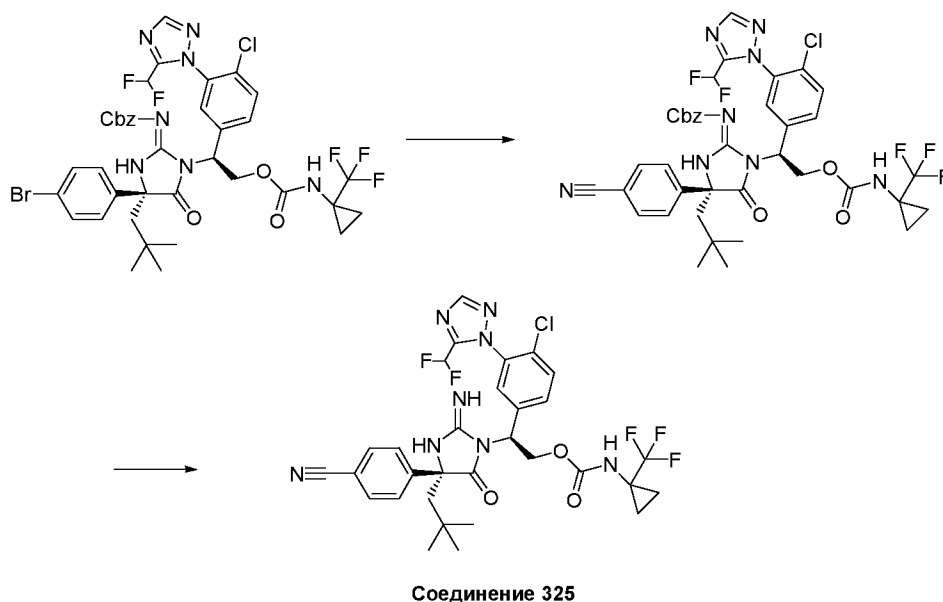
314		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{37}ClF_6N_9O_3$: 780,3 (M+H+); Найдено: 780,6 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,10 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,86 (м, 2H), 7,70 - 7,50 (м, 3H), 7,32 - 7,13 (м, 3H), 6,80 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,75 (дд, J = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,11 (дд, J = 11,6, 9,7 Гц, 1H), 4,75 (дд, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 4,40 - 4,14 (м, 1H), 3,73 (дт, J = 7,4, 3,5 Гц, 1H), 2,42 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,29 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,15 (м, 2H), 1,12 - 1,04 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).
315		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_6N_9O_3$: 780,3 (M+H+); Найдено: 781,0 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,18 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,36 - 7,24 (м, 3H), 6,90 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,74 (дд, J = 9,5, 5,0 Гц, 1H), 5,16 (дд, J = 11,6, 9,5 Гц, 1H), 4,83 - 4,74 (м, 1H), 4,33 (п, J = 7,1 Гц, 1H), 3,69 (тт, J = 7,4, 3,6 Гц, 1H), 2,36 (м, 2H), 1,31 (д, J = 7,1 Гц, 3H), 1,19 - 1,10 (м, 2H), 1,08 - 1,04 (м, 1H).
316		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{36}Cl_2F_5N_9O_3$: 808,2 (M+H+); Найдено: 808,3 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,17 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,86 - 7,82 (м, 1H), 7,68 - 7,49 (м, 3H), 7,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,80 (т, J =

			52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,21 - 5,01 (м, 1H), 4,71 (дд, J = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 3,79 - 3,68 (м, 1H), 2,43 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,13 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,35 - 1,04 (м, 8H), 0,99 (с, 9H).
317		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{36}Cl_2F_5N_9O_3$: 808,2 (M+H+); Найдено: 808,4 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,33 - 8,05 (м, 2H), 7,92 - 7,62 (м, 5H), 7,38 (дд, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,94 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,71 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,15 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,78 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 3,68 (тт, J = 7,3, 3,6 Гц, 1H), 2,49 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,27 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,27 (м, J = 2,3 Гц, 2H), 1,14 - 1,05 (м, 6H), 1,04 (с, 9H).
318		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{36}ClF_6N_9O_3$ ОЗ: 792,2 (M+H+); Найдено: 792,2 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,17 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, J = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,40 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,76 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,67 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,69 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 3,60 (тт, J = 7,3,

			2H), 7,05 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 5,67 (дд, J = 9,5, 4,8 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 2,44 (д, J = 15,4 Гц, 1H), 2,17 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,28 (м, 2H), 1,08 (м, 2H), 0,99 (с, 9H).
322		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{33}F_5N_8O_3S$: 717,2 (M+H+); Найдено: 717,3 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,74 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 8,14 - 7,84 (м, 2H), 7,70 - 7,55 (м, 4H), 7,53 - 7,33 (м, 2H), 6,83 (т, J = 52,3 Гц, 1H), 5,76 (м, 2H), 5,03 (дд, J = 12,3, 7,4 Гц, 1H), 4,58 (д, J = 12,1 Гц, 1H), 2,27 (к, J = 15,2 Гц, 2H), 1,23 (м, 2H), 0,99 (м, 2H), 0,92 (с, 9H).
323		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{34}ClF_5N_8O_3$: 733,2 (M+H+); Найдено: 733,0 (M+H+).	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,41 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,62 - 7,35 (м, 9H), 7,33 (дд, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,28 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 5,44 (тд, J = 11,2, 9,1, 4,8 Гц, 1H), 5,00 (дд, J = 11,1, 9,3 Гц, 1H), 4,60 (дд, J = 11,2, 5,5 Гц, 1H), 2,53 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,21 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,28 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,66 (к, J = 4,8, 4,3 Гц, 2H), 0,54 (к, J = 4,8 Гц, 2H).

324		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{38}ClF_3N_8O_3$: 723,2 (M+H+); Найдено: 723,1 (M+H+).	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,03 (с, 1H), 7,80 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J = 4,9, 2,2 Гц, 2H), 7,48 – 7,43 (м, 6H), 7,32 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,29 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 5,44 (шс, 1H), 4,99 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 4,59 (дд, J = 11,1, 5,5 Гц, 1H), 3,68 (тт, J = 7,3, 3,6 Гц, 1H), 2,51 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 2,18 (д, J = 14,7 Гц, 1H), 1,28 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 0,65 (т, J = 3,3 Гц, 2H), 0,54 (т, J = 3,2 Гц, 2H).

Пример 78: Получение соединения 325

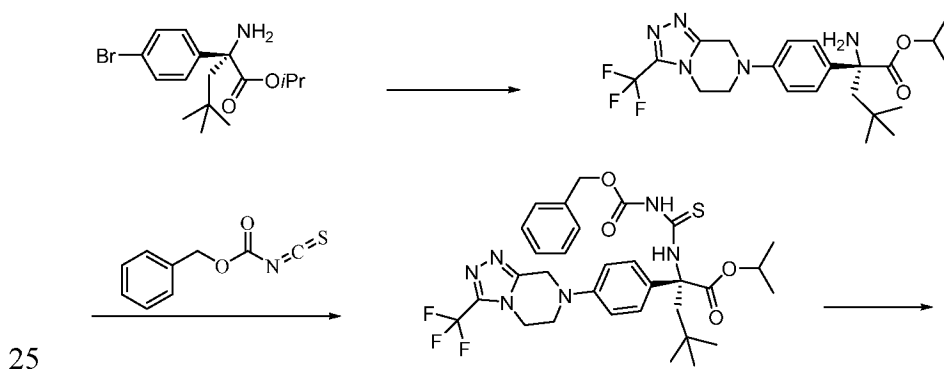


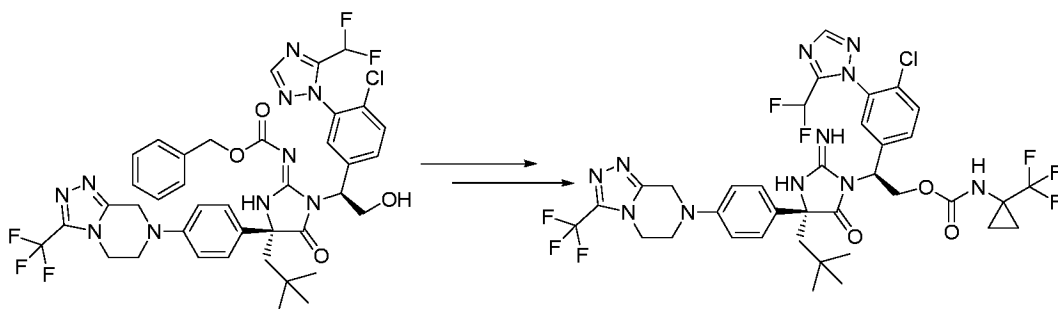
- 5 Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-цианофенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: Дегазированный

- раствор бензил-((*R*)-4-(4-бромфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (30 мг, 0,034 ммоль),
- 5 тетраakis(трифенилфосфин)палладия (5,9 мг, 10 мкмоль), цианида цинка (12 мг, 0,10 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) нагревали при 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали 5% водным раствором хлорида лития, затем насыщенным солевым раствором, сушили
- 10 над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюируя 0-100% градиентом EtOAc/гексаны) с получением продукта.

- Получение соединения **325**: Раствор бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-
- 15 (дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-цианофенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (15 мг, 0,018 ммоль) в ТФК (1,0 мл) нагревали при 60 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeOH и очищали обращенно-фазовой
- 20 ВЭЖХ, элюируя смесью 5-100% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% ТФК, с получением продукта.

Пример 79: Получение соединения 326





Соединение 326

Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8*H*)-ил)фенил)пентаноата**: К дегазированному раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (57 мг, 0,017 ммоль), 3-(трифторметил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (57 мг, 0,030 ммоль), предкатализатора S-Phos-фенетиламинхлорида (12 мг, 0,015 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли трет-бутоксид калия (57 г, 0,51 ммоль).

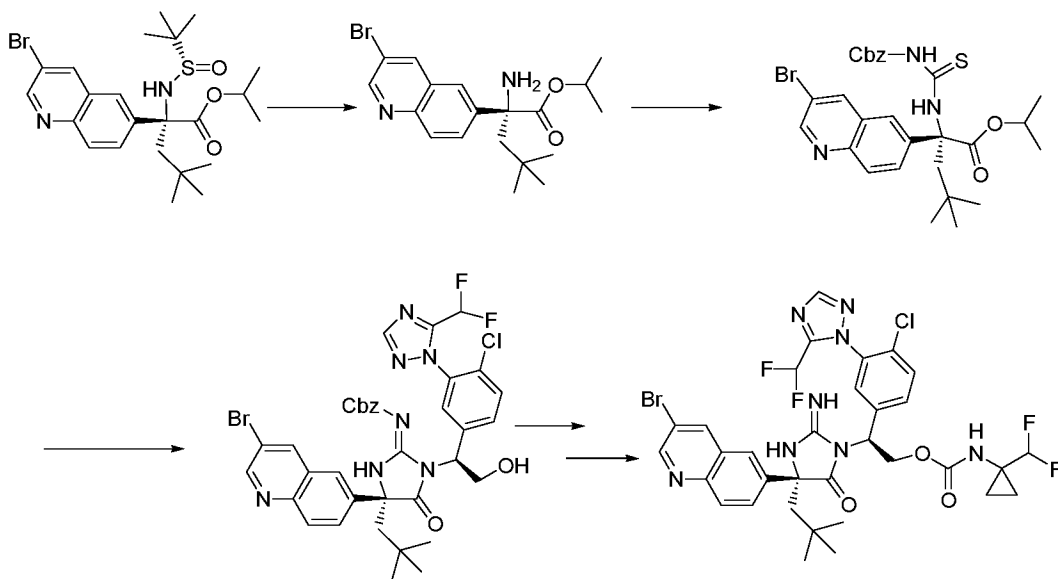
Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 15 минут.

- 10 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и EtOAc. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и напрямую использовали остаток на следующей стадии.

Затем получали **соединение 326** способом получения **соединения 177**.

- 15 ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для C₃₆H₃₆ClF₈N₁₁O₃ [M+H]⁺: 858,3; Найдено: 858,8 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,13 (с, 1H), 7,59 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,39 – 7,28 (м, 3H), 7,04 – 6,93 (м, 2H), 6,85 – 6,53 (м, 2H), 5,39 (дд, *J* = 9,6, 4,5 Гц, 1H), 4,91 (т, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,63 (с, 3H), 4,25 (т, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,77 (т, *J* = 5,5 Гц, 2H), 2,30 – 2,05 (м, 2H), 1,31 – 1,22 (м, 2H), 1,07 (с, 2H), 0,90 (с, 9H).
- 20

Пример 80: Получение соединения 327

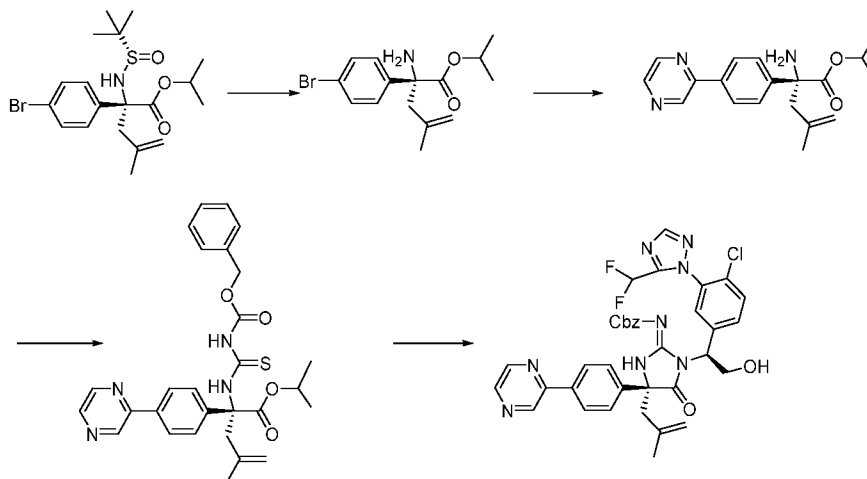


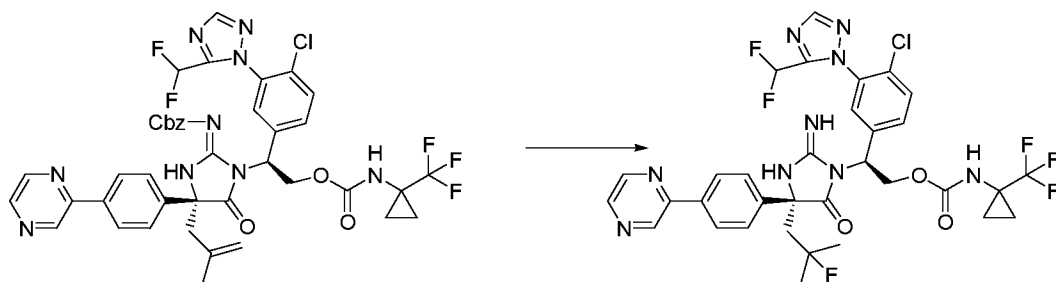
Соединение 327

Соединение 327 получали способом получения **соединения 179**, исходя из изопропил-(*R*)-2-(3-бромхинолин-6-ил)-2-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)-4,4-диметилпентаноата. ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{32}BrClF_4N_8O_3$: 779,1

5 (M+H⁺); найдено: 779,4 (M+H⁺). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,97 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,54 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,10 - 7,96 (м, 2H), 7,94 - 7,79 (м, 2H), 7,57 (д, *J* = 1,2 Гц, 2H), 7,22 (д, *J* = 25,0 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,69 (дд, *J* = 9,4, 5,1 Гц, 1H), 5,17 - 4,98 (м, 1H), 4,69 (дд, *J* = 11,6, 5,2 Гц, 1H), 2,55 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 2,28 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 1,32 (с, 6H), 1,02 (с, 10 9H).

Пример 81: Получение соединения 328





Соединение 328

Получение (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(2-метилаллил)-5-оксо-4-(4-(пиразин-2-ил)фенил)имидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-

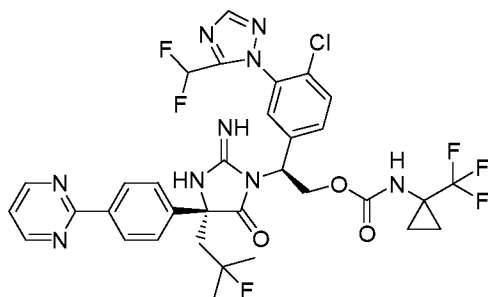
- 5 (трифторметил)циклопропил)карбамата: (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(2-метилаллил)-5-оксо-4-(4-(пиразин-2-ил)фенил)имидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамат получали способом получения бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(2-фтор-4-(пиразин-2-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата, описанным в **примере 75**, исходя из изопропил-(*R*)-2-(4-бромфенил)-2-(((*S*)-трет-бутилсульфинил)амино)-4-метилпент-4-еноата.

Получение соединения **328**: Раствор (*S*)-2-((*R*)-2-

- 15 (((бензилокси)карбонил)имино)-4-(2-метилаллил)-5-оксо-4-(4-(пиразин-2-ил)фенил)имидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата (126 мг, 0,146 ммоль) в ДХМ (0,6 мл) добавляли в полипропиленовую колбу, содержащую 70% HF-мочевину (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем смесь медленно добавляли в перемешанную смесь ДХМ (100 мл), водного раствора NaOH (1 М, 100 мл) и гранул NaOH (10 г) при 0 °С. Нейтрализованную смесь экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали водой и затем насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя

смесью 5-100% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% ТФК, с получением продукта. ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{33}H_{30}ClF_6N_9O_3$ $[M+H]^+$: 750,2; найдено: 750,6 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 9,11 (с, 1H), 8,66 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,16 – 8,01 (м, 3H), 7,70 – 7,37 (м, 5H), 6,72 (т, J = 52,3 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,48 (дд, J = 9,0, 4,3 Гц, 1H), 4,97 – 4,82 (м, 1H), 4,62 (дд, J = 11,5, 4,3 Гц, 1H), 2,90 – 2,43 (м, 2H), 1,44 – 1,32 (м, 6H), 1,29 – 1,20 (м, 2H), 1,09 – 0,99 (м, 2H).

Пример 82: Получение соединения 329



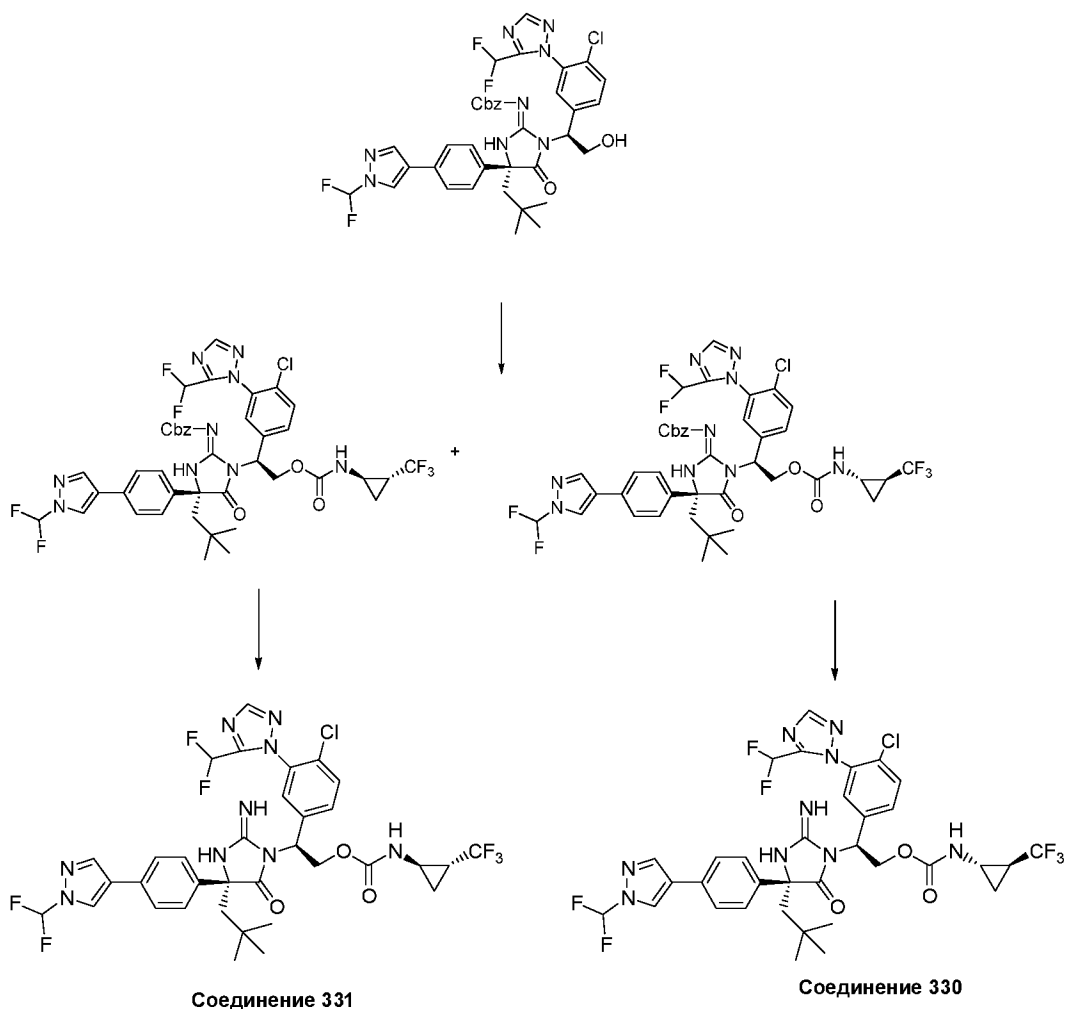
Соединение 329

10

Затем получали **соединение 329** способом получения **соединения 278**, за исключением того, что использовали 2-(трибутилстаннил)пиримидин вместо 2-(трибутилстаннил)пиразина. ЖХМС-ИЭР+ m/z расч. для $C_{33}H_{30}ClF_6N_9O_3$ $[M+H]^+$: 750,2; найдено: 750,6 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,88 (д, J = 4,9 Гц, 2H), 8,41 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,67 - 7,55 (м, 4H), 7,40 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,78 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, J = 9,2, 5,2 Гц, 1H), 5,06 (дд, J = 11,5, 9,3 Гц, 1H), 4,71 (дд, J = 11,6, 5,1 Гц, 1H), 2,97 (дд, J = 15,4, 8,9 Гц, 1H), 2,61 (дд, J = 25,7, 15,4 Гц, 1H), 1,46 (д, J = 22,2 Гц, 3H), 1,35 (д, J = 21,6 Гц, 3H), 1,28 - 1,20 (м, 2H), 1,05 (с, 2H).

20

Пример 83: Получение соединения 330 и соединения 331



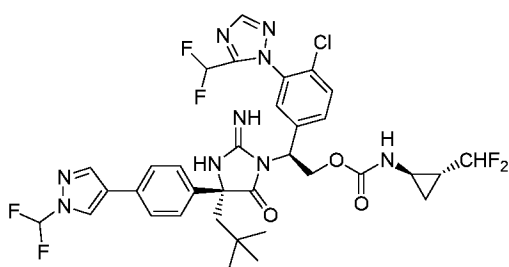
Соединение 330 и Соединение 331 получали способом получения **соединения 204**, за исключением того, что два отдельных диастереоизомера

5 получали хиральным разделением на стадии Cbz-защищенного соединения (Chiralpak IC, 150 x 4,6 нм, 5 мкм, 15 мл/мин., 200 бар, гептан:изопропанол, 70:30) и проводили последнюю стадию снятия защиты по отдельности.

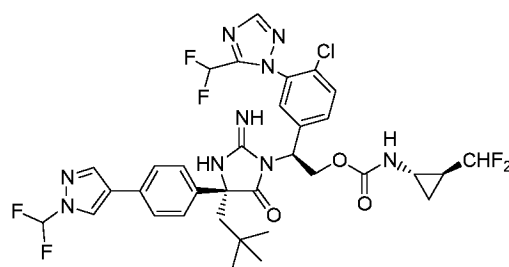
Сtereoхимия двух диастереомеров в циклопропильной группе присвоена произвольно. Для быстро элюированного изомера, **соединения 330**: ЖХМС-
 10 ИЭР⁺: расч. для C₃₄H₃₃ClF₄N₉O₃: 784,2 (M+H⁺); найдено: 784,3 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,60 (с, 1H), 8,21 (д, J = 24,3 Гц, 2H), 7,85 - 7,30 (м, 8H), 6,94 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,22 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,88 (дд, J = 11,4, 5,2 Гц, 1H), 3,03 (с, 1H), 2,59 (дд, J = 15,0, 4,2 Гц, 1H), 2,28 (д, J = 15,3 Гц, 1H), 1,88 (с, 1H), 1,24 (д, J = 37,4 Гц, 2H), 1,12 (с, 9H). Для медленно

элюированного изомера, **соединения 331**: ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_7N_9O_3$: 784,2 (M+H+); найдено: 784,3 (M+H+). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,71 - 7,16 (м, 8H), 6,80 (с, 1H), 5,65 (дд, $J = 9,4, 5,0$ Гц, 1H), 5,10 (т, $J = 10,4$ Гц, 1H), 4,73 (дд, $J = 11,6, 5,0$ Гц, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,46 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,15 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,74 (с, 1H), 1,18 - 1,10 (м, 1H), 1,05 (с, 1H), 0,99 (с, 9H).

Пример 84: Получение соединения 332 и соединения 333



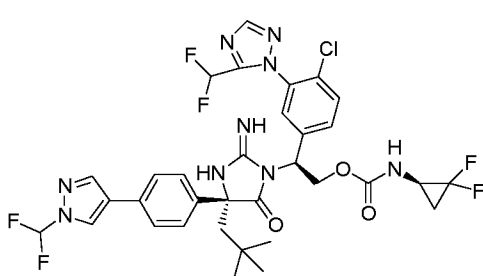
Соединение 332



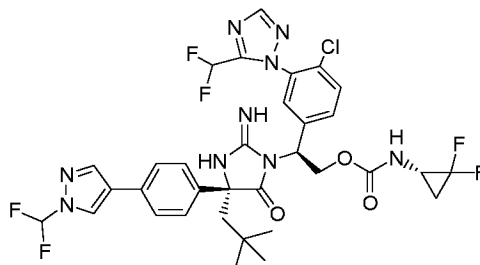
Соединение 333

Соединение 332 и соединение 333 получали способом получения пары отдельных диастереоизомеров, **соединения 330 и соединения 331**, за исключением того, что использовали транс-2-(дифторметил)циклопропиламин HCl вместо транс-2-(трифторметил)циклопропиламина HCl. Стереохимия продуктов присвоена произвольно. Для **соединения 332**, ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 766,2 (M+H+); найдено: 766,2 (M+H+). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,71 - 7,17 (м, 8H), 6,80 (с, 1H), 5,92 - 5,53 (м, 2H), 5,08 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,73 (дд, $J = 11,4, 5,2$ Гц, 1H), 2,72 (с, 1H), 2,47 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,24 - 2,08 (м, 1H), 1,43 (с, 1H), 1,00 (с, 9H), 0,86 (д, $J = 14,2$ Гц, 2H). Для **соединения 333**, ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{34}ClF_6N_9O_3$: 766,2 (M+H+); найдено: 766,3 (M+H+). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,49 - 8,37 (м, 1H), 8,07 (д, $J = 22,4$ Гц, 2H), 7,72 - 7,20 (м, 8H), 6,80 (с, 1H), 5,91 - 5,53 (м, 2H), 5,09 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,74 - 4,60 (м, 1H), 2,71 (с, 1H), 2,46 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,15 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,42 (с, 1H), 1,00 (с, 9H), 0,87 (с, 1H).

Пример 85: Получение соединения 334 и соединения 335



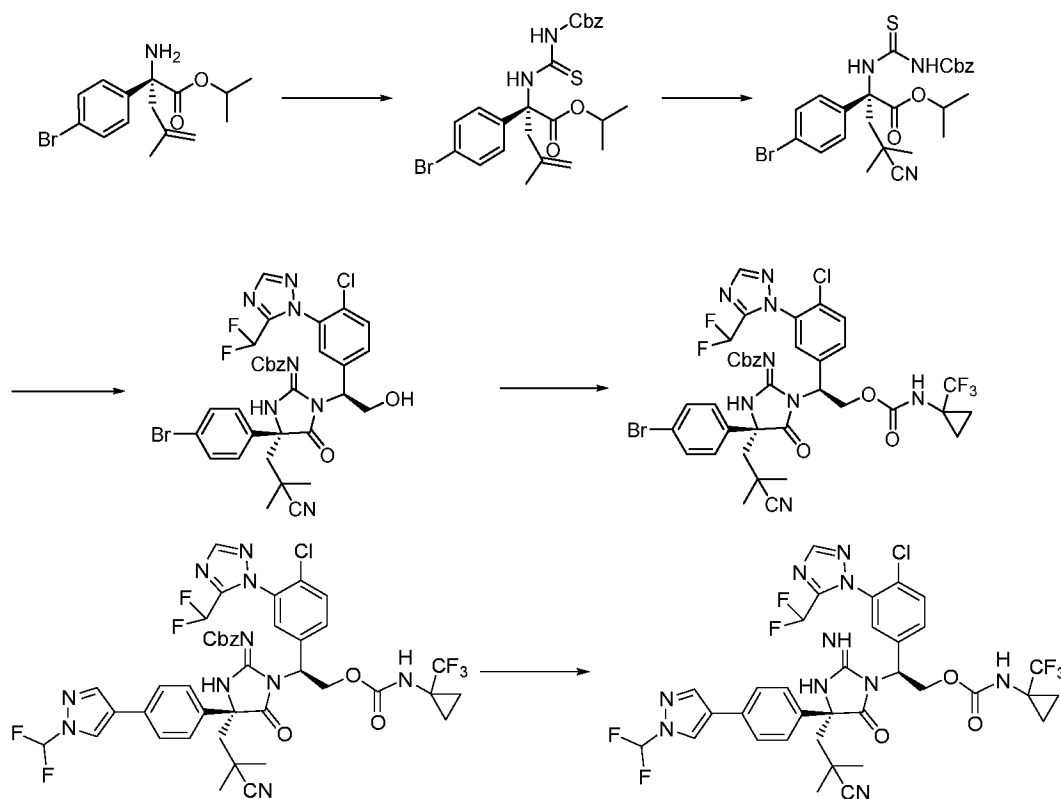
Соединение 334



Соединение 335

- Каждый из двух отдельных стереоизомеров, **соединение 334** и **соединение 335**, получали таким же образом, как отдельные диастереомеры, **соединение 330** и **соединение 331**, за исключением того, что использовали 2,2-дифторциклопропан-1-амин гидрохлорид вместо транс-2-(трифторметил)циклопропиламина HCl. Стереохимия указанных двух соединений присвоена произвольно. Для **соединения 334**, ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 752,2 (M+N+); найдено: 752,7 (M+N+). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,44 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,81 - 7,33 (м, 8H), 7,25 (с, 1H), 6,78 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,65 (дд, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 5,14 (т, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,73 (дд, $J = 11,6, 4,9$ Гц, 1H), 3,24 - 3,10 (м, 1H), 2,44 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,15 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,88 - 1,66 (м, 1H), 1,50 - 1,31 (м, 1H), 0,98 (с, 9H). Для **соединения 335**, ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{32}ClF_6N_9O_3$: 752,2 (M+N+); найдено: 752,7 (M+N+). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,69 - 7,35 (м, 7H), 7,23 (с, 1H), 6,79 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,69 (дд, $J = 9,6, 4,9$ Гц, 1H), 5,29 - 5,05 (м, 1H), 4,74 (дд, $J = 11,6, 5,0$ Гц, 1H), 3,16 - 3,00 (м, 1H), 2,45 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,14 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,84 - 1,66 (м, 1H), 1,52 - 1,32 (м, 1H), 0,99 (с, 9H).

Пример 86: Получение соединения 336



Соединение 336

- Получение **изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-бромфенил)-4-метилпент-4-еноата**: Изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-бромфенил)-4-метилпент-4-еноат получали способом получения изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-(1-(дифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата, описанным в **примере 65**.
- 10 Получение **изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-бромфенил)-4-циано-4-метилпентаноата**: Катализатор Со-сален (7 мг, 0,01 ммоль) растворяли в EtOH (5,0 мл; абсолютный) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Через 2 минуты к красному раствору добавляли
- 15 изопропил-(*R*)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-бромфенил)-4-метилпент-4-еноат (300 мг, 0,58 ммоль), затем TsCN (136 мг, 0,75 ммоль). Затем добавляли фенилсилан (0,08 мл, 0,58 ммоль) и еще одну порцию EtOH (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в

течение 3 часов. Растворитель удаляли выпариванием, а неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **бензил-((R)-4-(4-бромфенил)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(5-**

5 **(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(2-циано-2-метилпропил)-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата:**

Бензил-((R)-4-(4-бромфенил)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(2-циано-2-метилпропил)-5-

10 оксоимидазолидин-2-илиден)карбамат получали способом получения ((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пирозол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата, описанным в **примере 65**.

Затем получали **соединение 336** способом получения **соединения 272**,

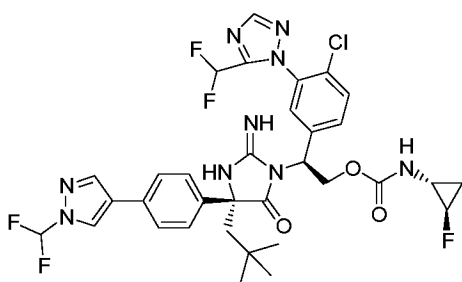
исходя из бензил-((R)-4-(4-бромфенил)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-

15 1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(2-циано-2-метилпропил)-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата. ЖХМС-ИЭР+: расч. для

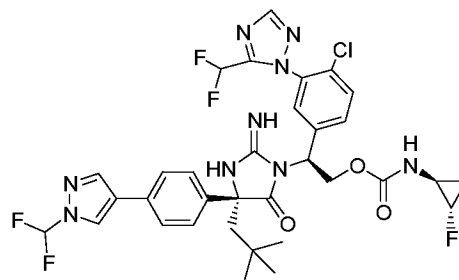
$C_{34}H_{30}ClF_7N_{10}O_3$: 795,2 (M+H⁺); найдено: 795,2 (M+H⁺). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,46 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,70 - 7,33 (м, 7H), 7,28 (с, 1H), 6,79 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,69 (дд, $J = 9,2, 5,3$ Гц, 1H), 5,06

20 (дд, $J = 11,6, 9,3$ Гц, 1H), 4,79 (дд, $J = 11,6, 5,3$ Гц, 1H), 2,80 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 2,52 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 1,48 - 1,39 (м, 6H), 1,29 - 1,23 (м, 2H), 1,16 - 1,04 (м, 2H).

Пример 87: Получение соединения 337 и соединения 338



Соединение 337



Соединение 338

Каждый из двух отдельных диастереомеров, **соединение 337** и **соединение 338**, получали таким же образом, как **соединение 331** и **соединение 332**, за исключением того, что начинали с транс-2-фторциклопропанкарбоновой

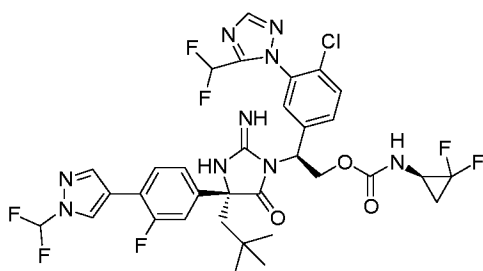
5 кислоты вместо транс-2-(трифторметил)циклопропиламина HCl.

Окончательная стереохимия присвоена произвольно. Для **соединения 337**:

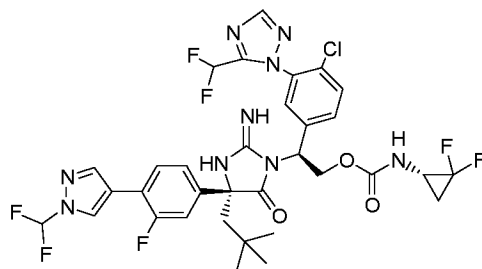
ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для C₃₃H₃₃ClF₅N₉O₃: 734,2 (M+H⁺); найдено: 734,2 (M+H⁺). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,73 - 7,19 (м, 8H), 6,79 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 5,08 (т, J = 10,5 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,7, 4,9 Гц, 1H), 4,59 (с, 1H), 2,84 (с, 1H), 2,45 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,15 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,36 - 1,14 (м, 1H), 0,99 (с, 9H), 0,90 (дт, J = 12,6, 6,5 Гц, 1H). Для **соединения 338**: ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для

C₃₃H₃₃ClF₅N₉O₃: 734,2 (M+H⁺); найдено: 734,2 (M+H⁺). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,07 (д, J = 20,8 Гц, 2H), 7,73 - 7,20 (м, 8H), 6,79 (т, J = 50 Гц, 1H), 5,66-5,64 (м, 1H), 5,18 - 5,01 (м, 1H), 4,72 (дд, J = 10,8, 4,7 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 60,6 Гц, 1H), 2,86-2,81 (м, 1H), 2,45 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,14 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,24 (дд, J = 21,3, 10,0 Гц, 1H), 0,99 (с, 9H), 0,89 (дк, J = 12,9, 7,0 Гц, 1H).

20 **Пример 88: Получение соединения 339 и соединения 340**



Соединение 339

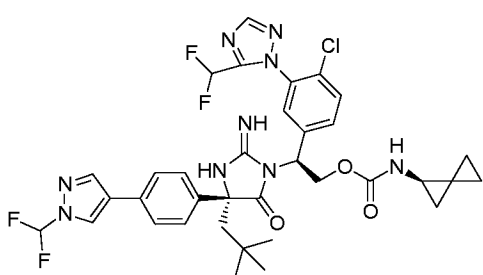


Соединение 340

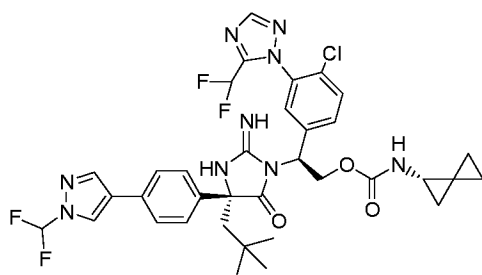
Каждый из двух отдельных диастереоизомеров, **соединение 339** и **соединение 340**, получали способом получения **соединения 330** и **соединения 331**, за исключением того, что использовали 2,2-

- 5 дифторциклопропан-1-карбоновую кислоту вместо транс-2-(трифторметил)циклопропиламина HCl. Для **соединения 339**: ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{31}ClF_7N_9O_3$: 770,2 (M+H⁺); найдено: 770,0 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,42 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,75 – 7,16 (м, 6H), 6,76 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,07 (т, J = 10,0 Гц, 1H),
 10 4,70 (дд, J = 11,1, 5,8 Гц, 1H), 3,10 (с, 1H), 2,25 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,92 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,80-1,67 (м, 1H), 1,43-1,30 (м, 1H), 0,95 (с, 9H). Для **соединения 340**: ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{31}ClF_7N_9O_3$: 770,2 (M+H⁺); найдено: 770,0 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 – 8,26 (м, 1H), 8,14 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,78 – 7,15 (м, 7H), 6,76 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,60-5,40 (м, 1H), 5,22 – 5,03 (м, 1H), 4,66 (дд, J = 11,1, 5,6 Гц, 1H), 3,20 – 2,99 (м, 1H), 2,25 (д, J = 14,6 Гц, 1H), 1,99 – 1,83 (м, 1H), 1,78 -1,67 (м, 1H),
 15 1,46 – 1,27 (м, 1H), 0,95 (с, 9H).

Пример 89: Получение соединения 341 и соединения 342



Соединение 341

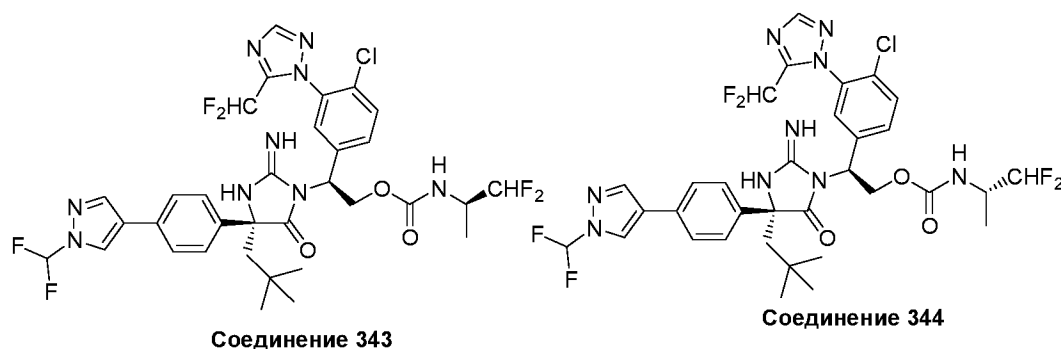


Соединение 342

Каждый из двух диастереоизомеров, **соединение 341** и **соединение 342**, получали способом получения **соединения 330** и **соединения 331**, за исключением того, что использовали спиро[2.2]пентан-1-карбоновую кислоту вместо транс-2-(трифторметил)циклопропиламина HCl.

- 5 Окончательная стереохимия присвоена произвольно. Для **соединения 341**: ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 742,3 (M+H⁺); найдено: 742,4 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,72 - 7,10 (м, 8H), 6,80 (т, *J* = 52 Гц, 1H), 5,65 (дд, *J* = 9,3, 5,1 Гц, 1H), 5,17 - 4,95 (м, 1H), 4,70 (дд, *J* = 11,5, 5,0 Гц, 1H), 2,80 (д, *J* = 5,8 Гц, 1H), 2,46 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 2,15 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 1,18 (к, *J* = 7,0, 6,5 Гц, 2H), 1,00 (с, 9H), 0,95 - 0,84 (м, 2H), 0,78 (к, *J* = 9,0 Гц, 2H). Для **соединения 342**: ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_4N_9O_3$: 742,3 (M+H⁺); найдено: 742,4 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,77 - 7,14 (м, 8H), 6,80 (т, *J* = 52 Гц, 1H), 5,66 (дд, *J* = 9,4, 5,1 Гц, 1H), 5,06 (к, *J* = 16,3, 13,5 Гц, 1H), 4,67 (дд, *J* = 11,6, 5,2 Гц, 1H), 2,80 (д, *J* = 4,1 Гц, 1H), 2,47 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 2,15 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 1,17 (т, *J* = 6,1 Гц, 2H), 1,00 (с, 9H), 0,90 (д, *J* = 14,6 Гц, 2H), 0,78 (д, *J* = 17,1 Гц, 2H).

Пример 90: Получение соединения 343 и соединения 344



- Каждый из двух стереоизомеров, **соединение 343** и **соединение 344**, получали таким же образом, как **соединение 312**, за исключением того, что использовали 1,1-дифторпропан-2-амин вместо (*R*)-1,1,1-трифтор-2-пропиламина. Два изомерных промежуточных соединения (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(диформетил)-1*H*-пиразол-4-
- 25

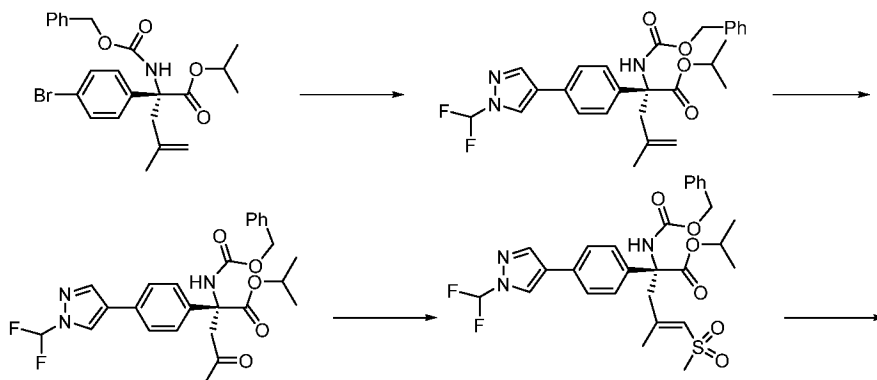
ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-
(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1,1-дифторпропан-2-
ил)карбамата разделяли хиральной ВЭЖХ, и стереохимия присвоена
произвольно. Для **соединения 343**, ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для C₃₃H₃₄ClF₆N₉O₃:

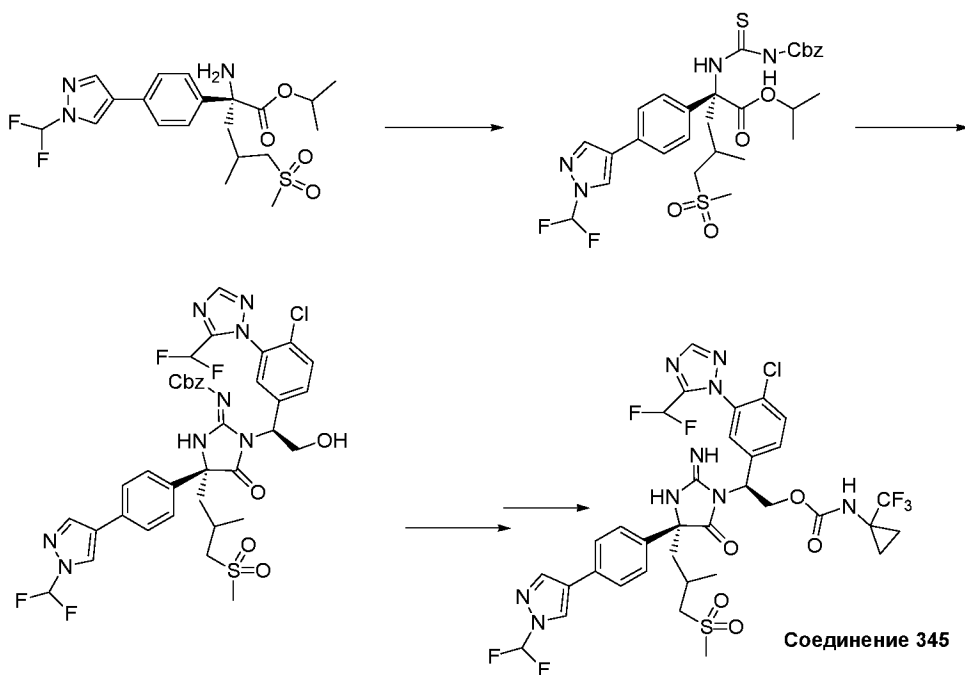
5 754,2 (М+Н); найдено: 754,3 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,60 -
7,90 (м, 3Н), 7,73 - 7,15 (м, 9Н), 6,79 (т, *J* = 52,2 Гц, 1Н), 5,77 (д, *J* = 3,1 Гц,
1Н), 5,64 (т, *J* = 7,2 Гц, 1Н), 5,29 - 5,00 (м, 1Н), 4,71 (дд, *J* = 11,6, 5,1 Гц, 1Н),
2,46 (д, *J* = 15,2 Гц, 1Н), 2,15 (д, *J* = 15,1 Гц, 1Н), 1,17 (д, *J* = 7,0 Гц, 3Н),
1,00 (с, 9Н). Для **соединения 344**, ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для C₃₃H₃₄ClF₆N₉O₃:

10 754,2 (М+Н); найдено: 754,3 (М+Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,60 -
7,92 (м, 3Н), 7,83 - 7,14 (м, 8Н), 6,79 (т, *J* = 52,2 Гц, 1Н), 5,85 - 5,58 (м, 2Н),
5,09 (дд, *J* = 11,6, 9,5 Гц, 1Н), 4,73 (дд, *J* = 11,7, 5,1 Гц, 1Н), 3,93 (с, 1Н), 2,46
(д, *J* = 15,2 Гц, 1Н), 2,16 (д, *J* = 15,1 Гц, 1Н), 1,18 (д, *J* = 6,9 Гц, 3Н), 1,00 (с,
9Н).

15

Пример 91: Получение соединения 345





Соединение 345

Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-метилпент-4-еноата**:

Изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-
 5 пиразол-4-ил)фенил)-4-метилпент-4-еноат получали способом получения
 изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-
 метилпентаноата, описанным в **примере 65**.

Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-оксопентаноата**: К раствору
 10 изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-
 пиразол-4-ил)фенил)-4-метилпент-4-еноата (0,50 г, 1 ммоль) в ТГФ (18 мл) и
 воде (0,5 мл) последовательно добавляли тетраоксид осмия (3,15 мл, 0,25
 ммоль) и периодат натрия (2,15 г, 0,01 моль). Реакционную смесь оставляли
 перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь
 15 выливали в раствор хлорида аммония и этилацетат, и дополнительно
 экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединенные органические
 слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали.
 Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 0-
 100% градиентом этилацетат/гексаны, с получением требуемого продукта.

Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-метил-5-**

(метилсульфонил)пент-4-еноата: К раствору

диэтил(метилсульфонилметил)фосфоната (0,14 г, 0,60 ммоль) в ТГФ (2 мл)

5 при 0 °С добавляли раствор *n*-бутиллития в гексанах (2,5 М, 0,23 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут. Затем

добавляли раствор **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-оксопентаноата** (0,1 г, 0,2 ммоль)

в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной

10 температуре в течение ночи. Неочищенную смесь концентрировали и

разделяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной

хроматографией на диоксиде кремния, элюируя 0-100% градиентом

этилацетат/гексаны, с получением требуемого продукта.

15 Получение **изопропил-(2*R*)-2-амино-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-метил-5-(метилсульфонил)пентаноата**: К раствору

изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-метил-5-(метилсульфонил)пент-4-еноата (0,05 г,

0,087 ммоль) в EtOH (1,5 мл) добавляли палладий на углеороде (10%, 0,046 г,

20 0,043 ммоль) и подключали подачу водорода из баллона. Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем

реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали.

Остаток разбавляли метанолом и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ,

элюируя градиентом 30-100% ацетонитрил/вода, оба растворителя с

25 содержанием 0,1% ТФК, с получением продукта.

Затем получали **соединение 345** способом получения **соединения 178 и**

соединения 179. ЖХМС-ИЭР+: расч. для C₃₄H₃₃ClF₇N₉O₅S: 848,2 (М+Н+);

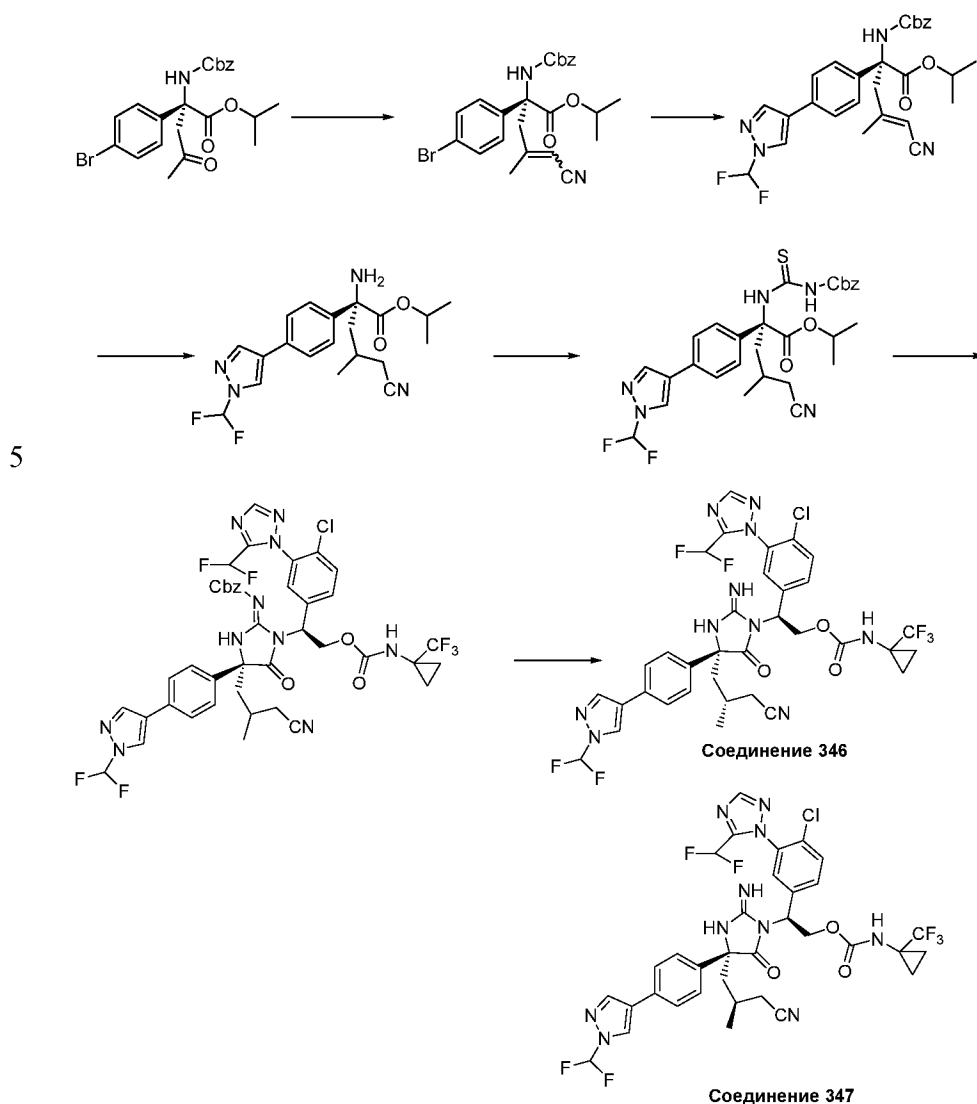
найдено: 848,2 (М+Н+). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,46 (с, 1H), 8,11 (д,

J = 6,7 Гц, 2H), 7,85 – 7,37 (м, 8H), 6,83 (т, *J* = 52,0 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,10

30 – 4,97 (м, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 3,15 (с, 1H), 2,97 (д, *J* = 11,0 Гц, 3H), 2,89 (с,

1H), 2,30 (дд, $J = 14,3, 8,0$ Гц, 2H), 1,27 (д, $J = 10,9$ Гц, 2H), 1,21 – 1,01 (м, 4H), 0,88 (д, $J = 15,8$ Гц, 2H).

Пример 92: Получение соединения 346 и соединения 347



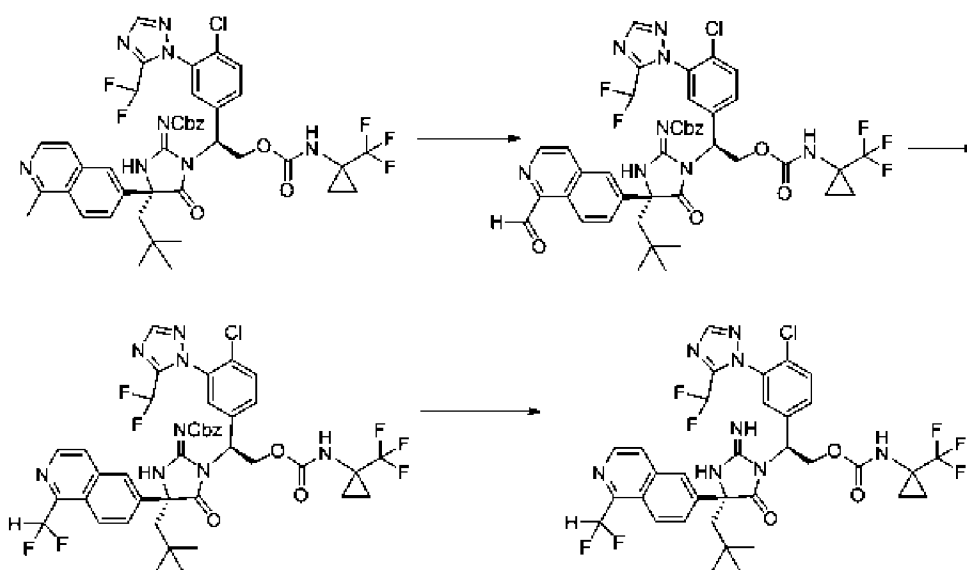
Получение изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-
бромфенил)-5-циано-4-метилпент-4-еноата: К раствору изопропил-(*R*)-2-
 (((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-бромфенил)-4-оксопентаноата (172 мг,
 10 0,37 ммоль) в ТГФ (3,8 мл) добавляли диэтиловый эфир
 цианометилфосфоновой кислоты (0,24 мл, 1,49 ммоль) при -20 °С.
 Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной
 температуры в течение 2 часов. Реакцию гасили добавлением насыщенного

раствора хлорида аммония и экстрагировали смесь EtOAc. Этилацетатный экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюируя смесью 0-100% градиент EtOAc/гексаны, с получением требуемого продукта.

- 5 Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-циано-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-метилпент-4-еноата**: Изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-циано-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-метилпент-4-еноат получали способом получения изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-
- 10 пиразол-4-ил)фенил)-4-метилпентаноата, описанным в **примере 65**. Получение **изопропил-(2*R*)-2-(3-(((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-5-циано-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-метилпентаноата**: изопропил-(2*R*)-2-(3-(((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-5-циано-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-метилпентаноат
- 15 получали способом получения изопропил-(2*R*)-2-(3-(((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-метил-5-(метилсульфонил)пентаноата, описанным в **примере 91**. Два изомера разделяли колоночной хроматографией на силикагеле и переходили к следующей стадии, соответственно.
- 20 Получение **бензил-((4*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(3-циано-2-метилпропил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: К раствору изопропил-(2*R*)-2-(3-(((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-5-циано-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-
- 25 пиразол-4-ил)фенил)-4-метилпентаноата (30 мг, 0,05 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамат (34 мг, 0,08 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (30 мг, 0,15
- 30 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,04 мл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь

- охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной
- 5 хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- Затем получали каждый из двух изомеров, **соединение 346** и **соединение 347**, так же, как получали **соединение 177**, исходя из бензил-((4*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-
- 10 (трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(3-циано-2-метилпропил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата. Стереохимия двух соединения присвоена произвольно. Для **соединения 346**: ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{30}ClF_7N_{10}O_3$: 795,2 (М+Н+); найдено: 795,3 (М+Н+). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,47 (д, $J = 4,6$ Гц, 1H), 8,30 (с, 0,2H), 8,17 (с, 0,8H), 8,11 (д, $J = 2,3$ Гц, 1,6H), 8,01 (с, 0,4H), 7,98 - 7,33 (м, 9H), 7,20 - 6,61 (м, 1H), 5,70 - 5,59 (м, 1H), 5,22 - 5,11 (м, 0,8H), 4,99 (т, $J = 10,6$ Гц, 0,2H), 4,74 (дд, $J = 11,8, 4,7$ Гц, 0,8H), 4,69 (дд, $J = 11,6, 5,1$ Гц, 0,2H), 2,57 - 2,12 (м, 4H), 2,12 - 1,97 (м, 0,8H), 1,85 - 1,66 (м, 0,2H), 1,35 - 1,21 (м, 2H), 1,12 (м, 2H), 1,00 (д, $J = 6,7$ Гц,
- 15 2,4H), 0,93 (д, $J = 6,8$ Гц, 0,6H). Для **соединения 347**: ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{30}ClF_7N_{10}O_3$: 795,2 (М+Н+); найдено: 795,3 (М+Н+). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,47 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H), 8,28 (с, 0,2H), 8,24 (с, 0,8H), 8,15-7,96 (м, 2H), 7,89 - 7,30 (м, 9H), 7,24 - 6,40 (м, 1H), 5,65 (дд, $J = 9,7, 4,6$ Гц, 1H), 5,18 (т, $J = 10,7$ Гц, 0,8H), 5,00 (т, $J = 10,7$ Гц, 0,2H), 4,71 (дд, $J = 11,7,$
- 20 4,7 Гц, 0,8H), 4,65 (дд, $J = 11,5, 5,0$ Гц, 0,2H), 2,53 - 2,18 (м, 4H), 2,06 (м, 0,8H), 1,86 (м, 0,2H), 1,35 - 1,20 (м, 2H), 1,14 (м, 2H), 1,08 (д, $J = 6,7$ Гц, 2,4H), 0,81 (д, $J = 6,7$ Гц, 0,6H).
- 25

Пример 93: Получение соединения 348



Соединение 348

- Получение **(*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(1-формилизохинолин-6-ил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата**: К раствору (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(1-метилизохинолин-6-ил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата (100 мг, 0,12 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли оксид селена (IV) (13 мг, 0,12 ммоль).
- 10 Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- Получение **(*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(1-(дифторметил)изохинолин-6-ил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата**: К раствору (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(1-формилизохинолин-6-ил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата (80 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (2 мл, содержащем 2 капли этанола) добавляли Deoxo-Fluor
- 20

(30 мг, 0,014 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь выливали в ледяной водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с

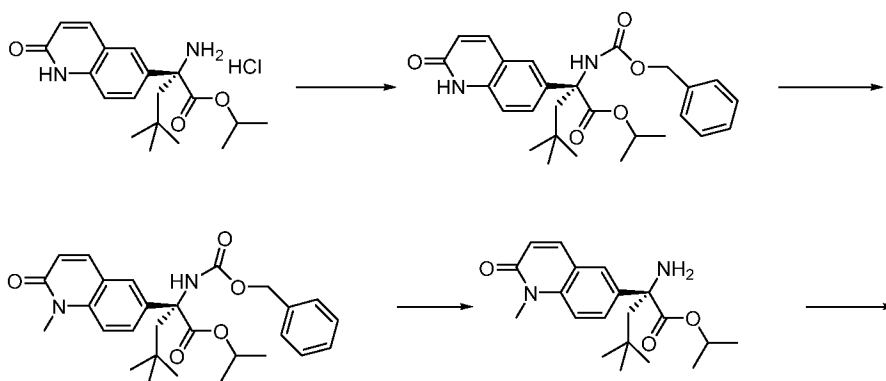
5 получением продукта.

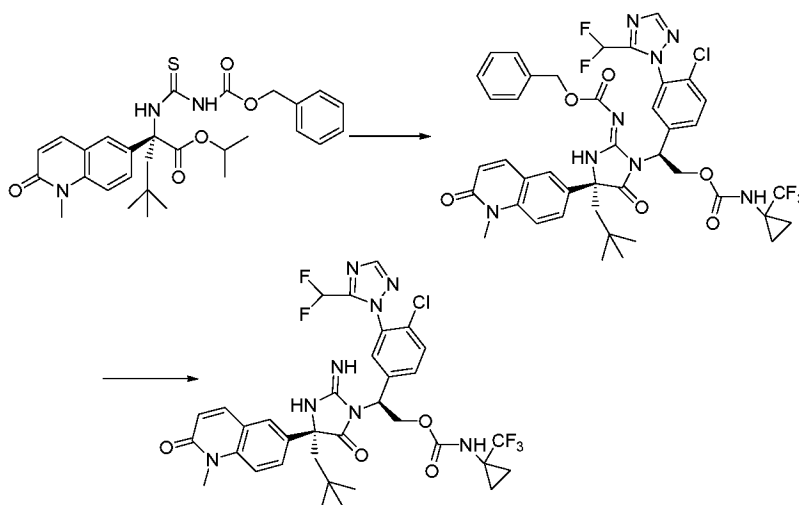
Затем получали **соединение 348** способом получения **соединения 177**, исходя из (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(1-(дифторметил)изохинолин-6-ил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата. ЖХМС-ИЭР+: расч. для $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClF}_7\text{N}_8\text{O}_3$: 769,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); найдено: 769,7 ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,56 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,45 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H, обмениваемый с D_2O), 8,02 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,98 - 7,89 (м, 2H), 7,86 (дд, $J = 9,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,64 - 7,50 (м, 2H), 7,23 (д, $J = 18,3$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 54,0$ Гц, 1H), 6,64 (т, $J = 52,3$ Гц, 1H), 5,70 (дд, $J = 9,7, 4,8$ Гц, 1H), 5,13 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,72 (дд, $J = 11,6, 4,9$ Гц, 1H), 2,57 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,26 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,29 (дт, $J = 12,8, 6,7$ Гц, 2H), 1,08 (с, 2H), 1,01 (с, 9H).

10

15

20 Пример 94: Получение соединения 349





Соединение 349

Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)пентаноата**: К суспензии изопропил-

5 *(R)*-2-амино-4,4-диметил-2-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)пентаноата гидрохлорида (1,0 г, 2,72 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл). После полного растворения твердого вещества добавляли бензилхлорформиат (0,97 мл, 6,81 ммоль) перемешивали

реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи.

10 Органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)пентаноата**: К раствору изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-оксо-1,2-

15 *дигидрохинолин-6-ил*)пентаноата (60 мг, 0,129 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли карбонат цезия (126 мг, 0,39 ммоль) и йодметан (16 мкл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение 90 минут.

Смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на

20 силикагеле с получением продукта.

Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)пентаноата**: раствор изопропил-(*R*)-2-

(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)пентаноата (55 мг, 0,11 ммоль) в ТФК (1 мл) нагревали при 60 °С в течение 6 часов. Затем реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. Неочищенную смесь

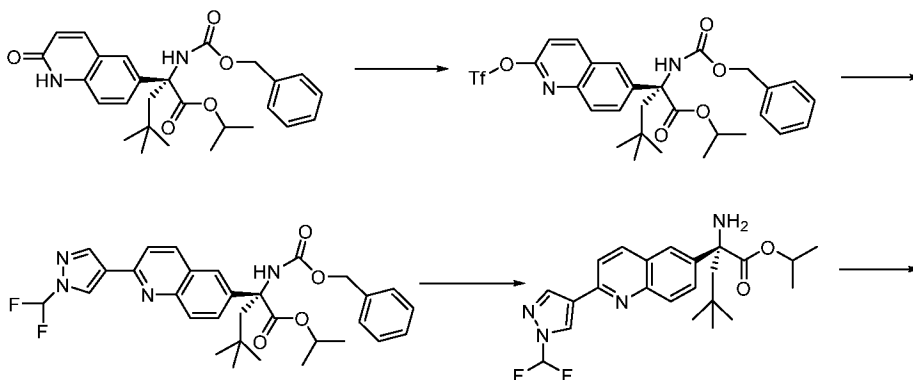
5 концентрировали и использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

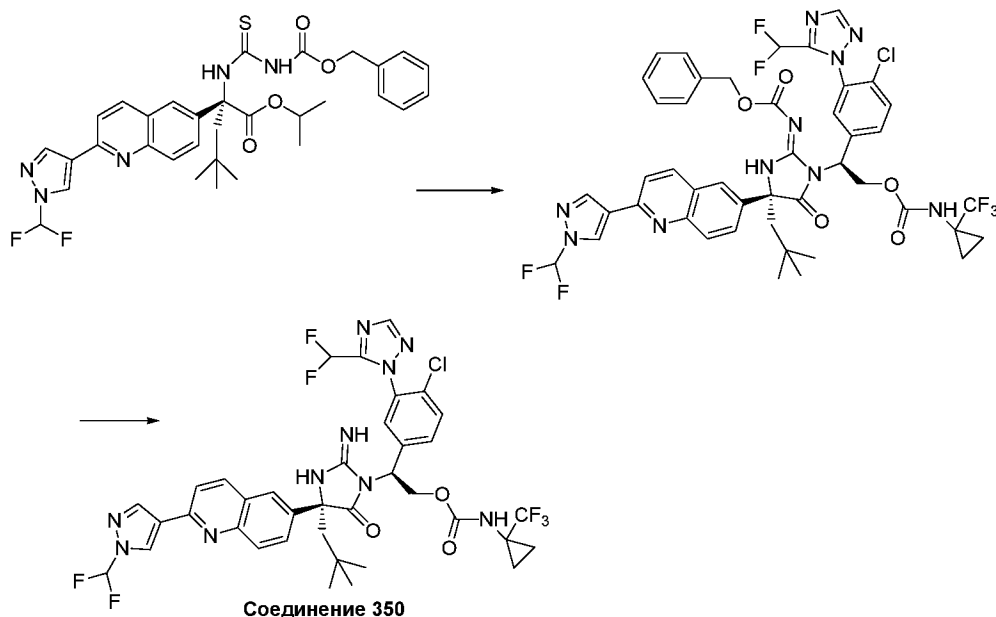
Затем получали **соединение 351** спосоом получения **соединения 349**.

ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{35}ClF_5N_8O_3$: 749,2 (M+H⁺); найдено: 749,2 (M+H⁺). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,19 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,83 (д, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7,75 - 7,45 (м, 5H), 7,04 (с, 1H), 6,89 - 6,44 (м, 1H), 5,69 (дд, *J* = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,10 (дд, *J* = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,71 (дд, *J* = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 3,72 (д, *J* = 1,0 Гц, 3H), 2,51 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 2,17 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 1,35 - 1,16 (м, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,00 (с, 9H).

10

15 Пример 95: Получение соединения 350





Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-(((трифторметил)сульфонил)окси)хинолин-6-ил)пентаноата**: К раствору **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ил)пентаноата** в пиридине (1,5 мл) по каплям добавляли **трифторметансульфоновый ангидрид** (0,12 мл, 0,71 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь оставляли медленно нагреваясь до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(2-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата**: Раствор **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-(((трифторметил)сульфонил)окси)хинолин-6-ил)пентаноата** (50 мг, 0,08 ммоль), **1-(дифторметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразола** (102 мг, 0,42 ммоль), **тетракис(трифенилфосфин)палладия** (0) (9,7 мг, 0,01 ммоль) и **карбоната калия** (116 мг, 0,84 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 80 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением

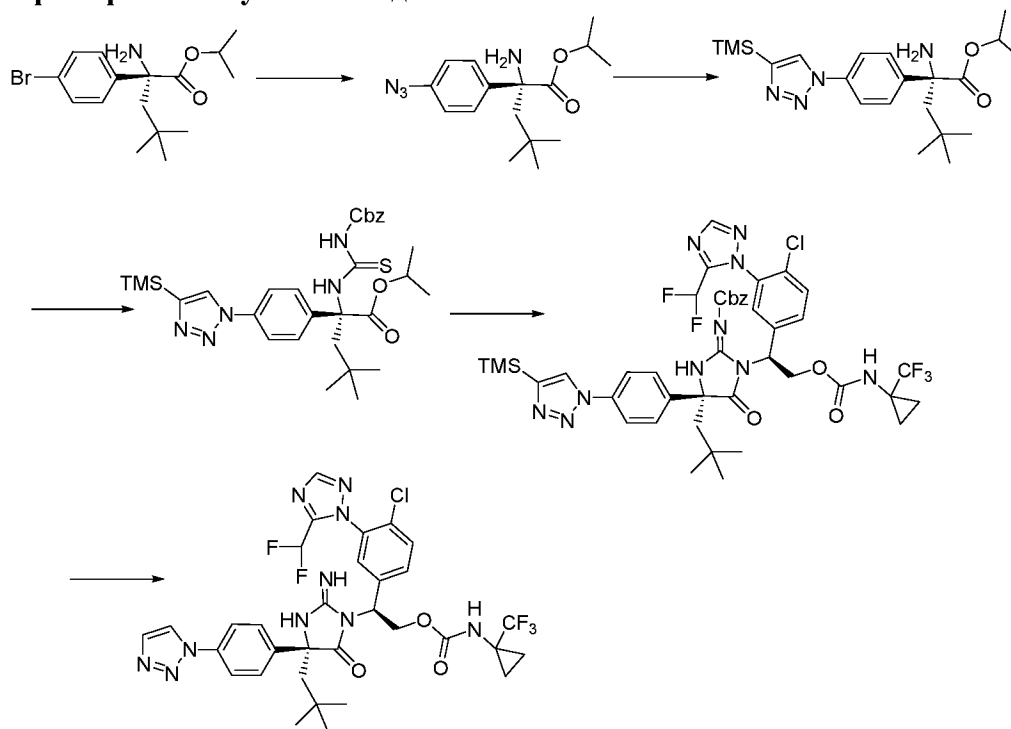
насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали смесь EtOAc.

Органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

Затем получали **соединение 350** способом получения **соединения 349**,

- 5 исходя из изопропил-*(R)*-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(2-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата.
- ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для C₃₉H₃₆ClF₁₀N₁₀O₄: 835,2 (M+H⁺); найдено: 835,6 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,35 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 - 7,41 (м, 7H), 7,17 (с, 1H), 6,68 (т, *J* = 52,2
- 10 Гц, 1H), 5,70 (дд, *J* = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,12 (т, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, *J* = 11,6, 4,9 Гц, 1H), 2,58 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 2,26 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 1,28 (с, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,02 (с, 9H).

Пример 96: Получение соединения 351



Соединение 351

Получение изопропил-*(R)*-2-амино-2-(4-азидофенил)-4,4-

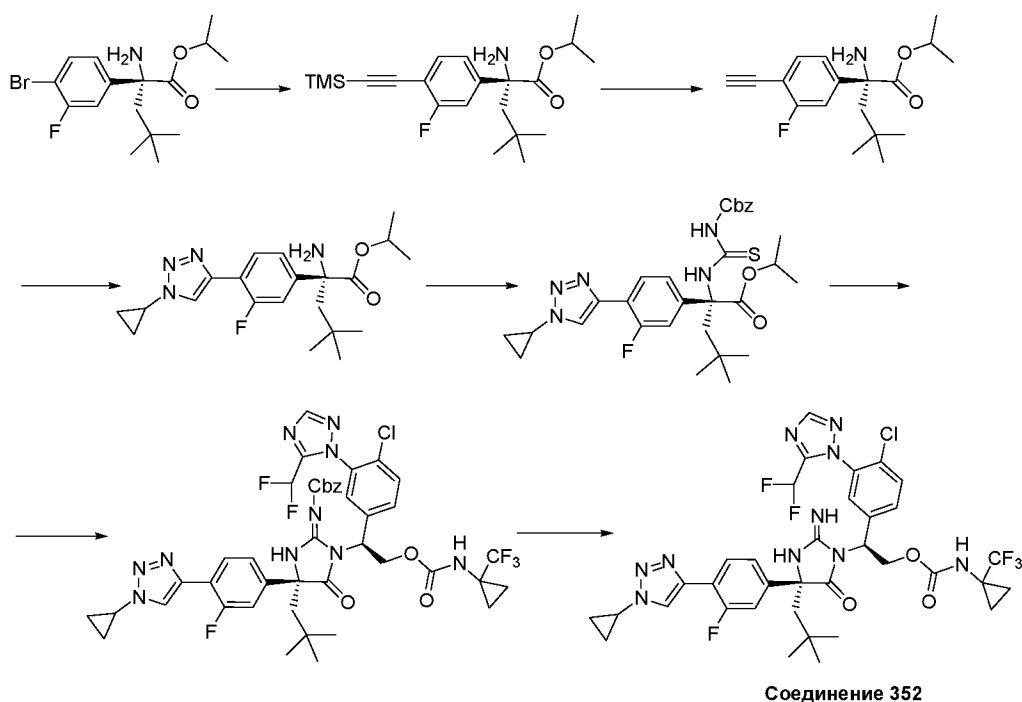
диметилпентаноат: Раствор изопропил-*(R)*-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (1000 мг, 2,92 ммоль), азида натрия (380 мг, 5,84 ммоль)

- и (+)-аскорбата натрия (29 мг, 0,15 ммоль) в изопропиловом спирте (3,5 мл) и воде (1,5 мл) продували аргоном в течение 5 минут. Затем добавляли йодид меди и снова пропускали аргон в течение 3 минут. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в закрытой пробирке. Через 4,5 часа добавляли
- 5 азид натрия (596 мг, 9,17 ммоль) и (+)-аскорбат натрия (44 мг, 0,23 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 80 °С. Полученную смесь обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяли и концентрировали, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент
- 10 EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-(4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пентаноата**: К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-азидофенил)-4,4-диметилпентаноата (150 мг, 0,49 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли этинилтриметилсилан (95%, 66 мг, 0,64 ммоль) и тиофен-2-
- 15 карбоксилат меди (I) в ТГФ (0,1 М, 0,74 мл). Суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 30 минут, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным соевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяли, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на
- 20 силикагеле с получением продукта.
- Получение **бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксо-4-(4-(4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-**
- 25 **ил)фенил)имидазолидин-2-илиден)карбамата**: Бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксо-4-(4-(4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)имидазолидин-2-илиден)карбамат получали способом получения бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-
- 30 3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(1-метил-2-оксо-1,2-

дигидрохинолин-6-ил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата, описанным в **примере 94**, исходя из изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-(4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пентаноата.

- 5 Получение соединения **351**: Раствор бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксо-4-(4-(4-(триметилсилил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)имидазолидин-2-илиден)карбамата (38 мг, 0,04 ммоль) в комплексе фтороводорода-мочевины
- 10 (1 мл) в пробирке Falcon перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь нейтрализовали до pH=8 и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали остаток обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя смесью 5-100% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% ТФК, с получением продукта (4 мг, 13%). ЖХМС-
- 15 ИЭР+: расч. для C₃₂H₃₂ClF₅N₁₀O₃, 735,2 (М+Н); найдено 735,3 (М+Н). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,56 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,92 – 7,84 (м, 2H), 7,63 (д, *J* = 8,2 Гц, 3H), 7,58 (дд, *J* = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 6,80 (т, *J* = 52,2 Гц, 1H), 5,69 (дд, *J* = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,16 – 5,06 (м, 1H), 4,72 (дд, *J* = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 2,52 (д, *J* = 15,1 Гц,
- 20 1H), 2,19 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 1,30-1,26 (м, 2H), 1,12-1,08 (м, 2H), 1,02 (с, 9H).

Пример 97: Получение соединения 352



Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(3-фтор-4-**

((триметилсилил)этинил)фенил)-4,4-диметилпентаноата: К раствору

изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (1000 мг,

5 2,78 ммоль) в триэтиламинe (7 мл) добавляли TMS-ацетилен (1,78 мл, 12,5 ммоль) и CuI (264 мг, 1,39 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь продували аргоном. Затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (1058 мг, 0,92 ммоль) и продували аргоном. Затем реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 1,5 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой.

10 Полученную смесь фильтровали через целит. Разделяли два слоя и экстрагировали водную фазу EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

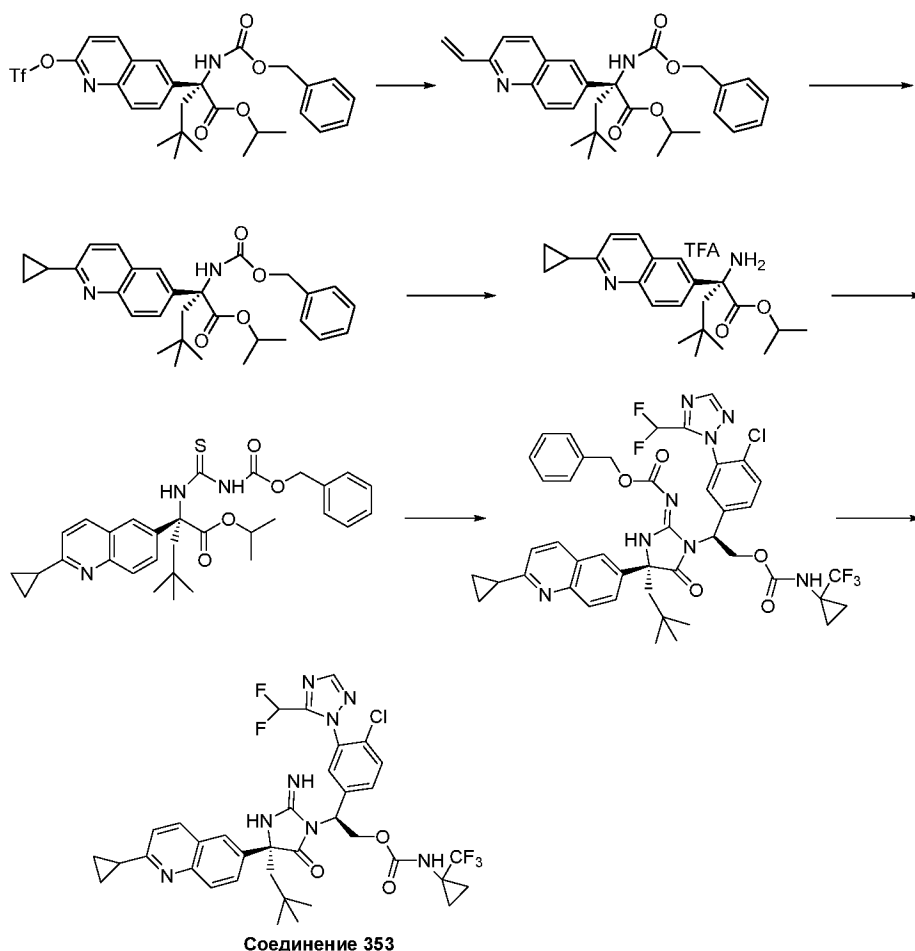
Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-этинил-3-фторфенил)-4,4-**

15 **диметилпентаноата:** К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(3-фтор-4-((триметилсилил)этинил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (417 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (8 мл) по каплям добавляли фтор *тетра*-*n*-бутиламмония в ТГФ (1,5 М, 0,74 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 10 минут.

Реакционную смесь разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида аммония и затем водой, и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

- 5 Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(1-циклопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-3-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата**: К раствору of
изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-этинил-3-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата
(400 мг, 1,39 ммоль) в ТГФ (4 мл) в атмосфере аргона добавляли
циклопропилазид (95%, 158 мг, 1,81 ммоль) и тиофен-2-карбоксилат меди (I)
10 в ТГФ (0,1 М, 2,09 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разделяли между
насыщенным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Органическую фазу промывали
насыщенным соевым раствором, концентрировали и очищали колоночной
хроматографией на силикагеле с получением продукта.
- 15 Затем получали **соединение 352** способом получения **соединения 350**,
исходя из изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(1-циклопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-
ил)-3-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата. ЖХМС-ИЭР+: расч. для
C₃₅H₃₅ClF₆N₁₀O₃: 793,2 (M+H⁺); найдено: 793,5 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц,
метанол-*d*₄) δ 8,32 (д, *J* = 3,5 Гц, 1H), 8,11 – 8,00 (м, 2H), 7,68 – 7,55 (м, 2H),
20 7,37 – 7,28 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 6,78 (т, *J* = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, *J* = 9,6, 4,9
Гц, 1H), 5,10 (дд, *J* = 11,5, 9,7 Гц, 1H), 4,71 (дд, *J* = 11,6, 5,0 Гц, 1H), 4,01 (тт,
J = 7,5, 3,9 Гц, 1H), 2,47 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 2,15 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 1,35-
1,31 (м, 2H), 1,31 – 1,20 (м, 4H), 1,11-1,07 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).

25 **Пример 98: Получение соединения 353**



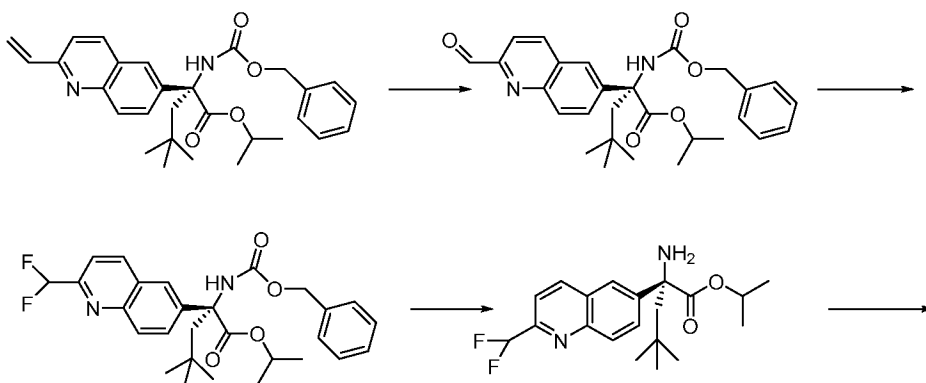
Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-винилхинолин-6-ил)пентаноата**: Смесь изопропил-(*R*)-2-

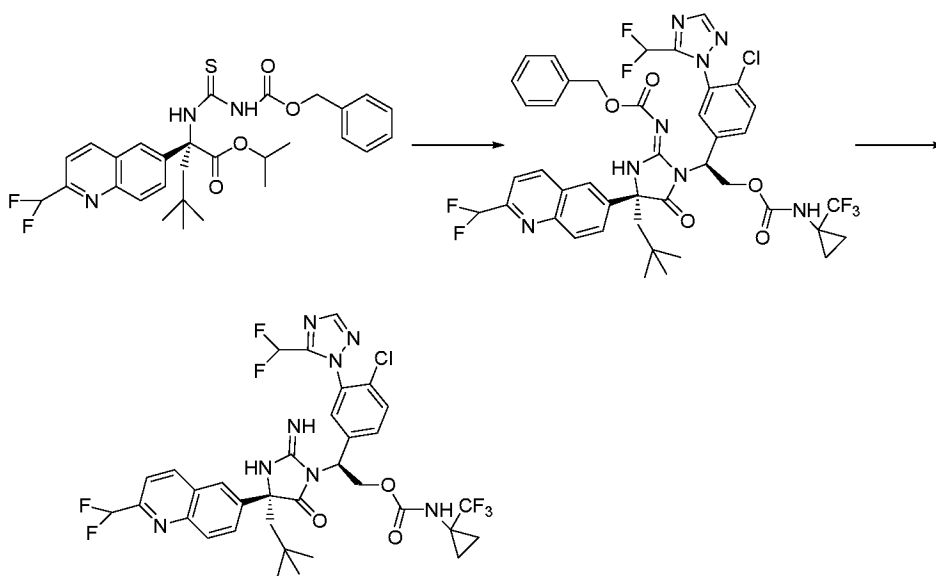
- 5 (((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-(((трифторметил)сульфонил)окси)хинолин-6-ил)пентаноата (100 мг, 0,17 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (0,14 мл, 0,84 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (19 мг, 0,02 ммоль), карбоната калия (232 мг, 1,68 ммоль) триметилацетата палладия (II) (10 мг, 0,03 ммоль) в ТГФ (2 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали при 80 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.
- 15

Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(2-**

циклопропилхинолин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата: Диазометан получали следующим способом: к суспензии 1-метил-3-нитро-1-нитрозогуанидина в этиловом эфире (1 мл) при 0 °С добавляли 50% гидроксид калия (1 мл). Затем использовали полученный органический слой для следующей реакции. К раствору изопропил-*(R)*-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-винилхинолин-6-ил)пентаноата (28 мг, 0,06 ммоль) добавляли триметилацетат палладия (II) (3,6 мг, 0,01 ммоль). Затем к смеси по каплям добавляли свежеполученный раствор диазометана в этиловом эфире. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 минут. Смесь концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта. Затем получали **соединение 353** способом получения **соединения 349**, исходя из изопропил-*(R)*-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(2-циклопропилхинолин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата. ЖХМС-ИЭР+: расч. для C₃₆H₃₇ClF₅N₈O₃: 759,3 (M+H⁺); найдено: 759,6 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 4,0 Гц, 3H), 7,57 (д, *J* = 1,3 Гц, 2H), 7,47 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,67 (т, *J* = 52,2 Гц, 1H), 5,69 (дд, *J* = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,12 (т, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,71 (дд, *J* = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,57 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 2,46 (дт, *J* = 8,1, 3,7 Гц, 1H), 2,24 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 1,53 - 1,41 (м, 2H), 1,42 - 1,32 (м, 2H), 1,27 (д, *J* = 6,5 Гц, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,01 (с, 9H).

Пример 99: Получение соединения 354





Соединение 354

Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(2-формилхинолин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата**: К раствору изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-винилхинолин-6-ил)пентаноата (30 мг, 0,063 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) и воде (1,2 мл) добавляли тетраоксид осмия в *t*-BuOH (2,5 масс. %, 12,86 мкл, 0,001 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли периодат натрия (41 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов.

Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали H₂O, а затем насыщенным солевым раствором. Органический экстракт концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(2-**

(дифторметил)хинолин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата: К раствору изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(2-формилхинолин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата (15 мг, 31 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли Деохо-Fluor (209 мг, 0,094 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Неочищенную смесь по каплям добавляли в ледяной насыщенный раствор карбоната натрия. Полученную водную смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали

остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

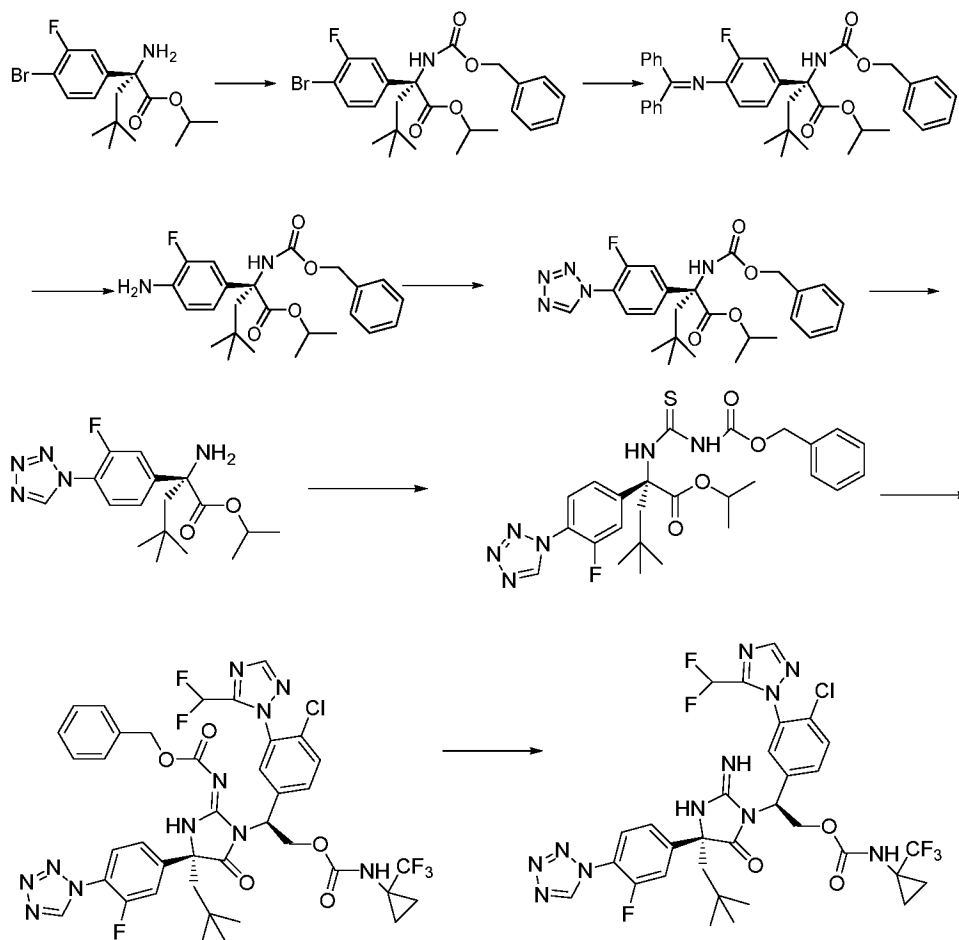
Затем получали **соединение 354** способом получения **соединения 349**,

исходя из изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(2-

(дифторметил)хинолин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата. ЖХМС-ИЭР+: расч.

- 5 для $C_{34}H_{33}ClF_7N_8O_3$: 769,2 (M+H⁺); найдено: 769,5 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,47 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,09 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 8,03 - 7,87 (м, 2H), 7,83 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,06 - 6,45 (м, 2H), 5,70 (дд, J = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 5,12 (дд, J = 11,5, 9,7 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,6, 4,9 Гц, 1H), 2,59 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,26 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,36 - 1,22 (м, 2H), 1,08 (с, 2H), 1,02 (с, 9H).
- 10

Пример 100: Получение соединения 355



Соединение 355

- 15 Получение изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-бром-3-

фторфенил)-4,4-диметилпентаноата: К двухфазному раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бром-3-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата (1,0 г, 2,78 ммоль) в EtOAc (50 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO₃ (50 мл) добавляли бензилхлорформиат (0,99 мл, 6,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органическую фазу концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-((дифенилметил)амино)-3-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата:** К раствору изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-бром-3-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата (400 мг, 0,81 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил (56 мг, 0,19 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (89 мг, 0,1 ммоль) и трет-бутоксид натрия (194 мг, 2,02 ммоль). Смесь продували аргоном и затем нагревали при 63 °С в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

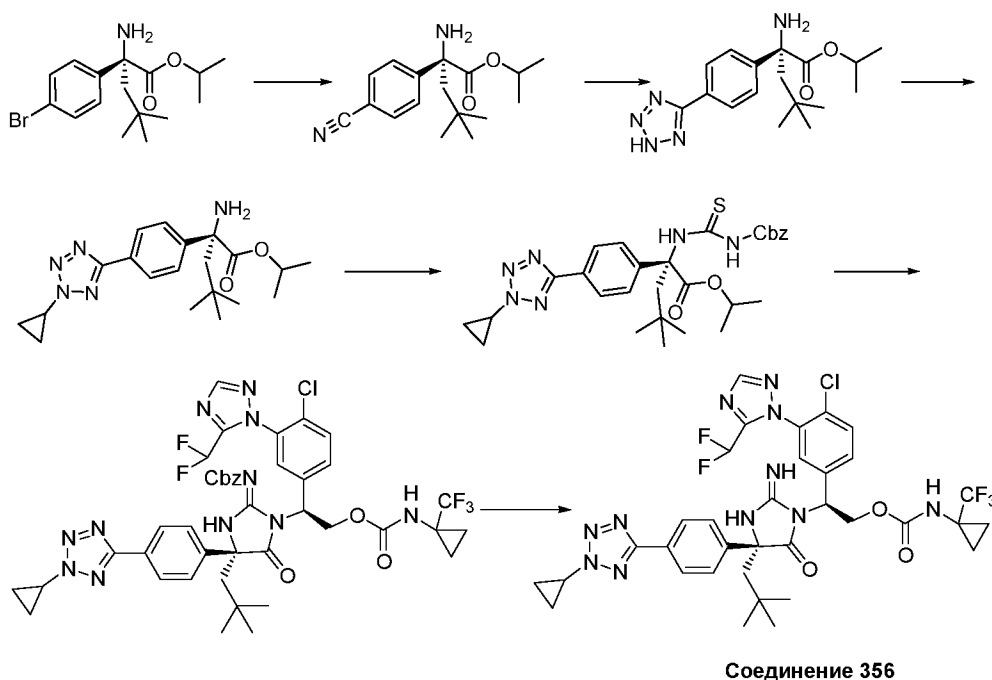
Получение **изопропил-(*R*)-2-(4-амино-3-фторфенил)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноата:** К раствору изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(4-((дифенилметил)амино)-3-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата (481 мг, 0,81 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли концентрированную HCl (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Смесь разбавляли насыщенным соевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(3-фтор-4-(1*H*-тетразол-1-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата:** К раствору изопропил-(*R*)-2-(4-амино-3-фторфенил)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноата (169 мг, 392 мкмоль) в AcOH (4 мл) добавляли азид

натрия (0,08 г, 1,18 ммоль). Затем добавляли триметилортоформиат (0,13 мл, 1,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли толуолом и затем концентрировали для удаления AcOH. Остаток разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Затем получали **соединение 355** способом получения **соединения 349**, исходя из изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(3-фтор-4-(1H-тетразол-1-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата. ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для C₃₁H₃₁ClF₆N₁₁O₃: 754,2 (M+H⁺); найдено: 754,3 (M+H⁺). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,63 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,91 (т, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,63 (дт, *J* = 12,0, 5,2 Гц, 2H), 7,53 (дд, *J* = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,36 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,84 (т, *J* = 52,2 Гц, 1H), 5,69 (дд, *J* = 9,7, 4,7 Гц, 1H), 5,12 (дд, *J* = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,71 (дд, *J* = 11,6, 4,8 Гц, 1H), 2,46 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 2,19 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 1,28 (д, *J* = 2,3 Гц, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,00 (с, 9H).

Пример 101: Получение соединения 356



Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-цианофенил)-4,4-**

диметилпентаноата: К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата (100 мг, 0,29 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) и воде (0,01 мл) добавляли цианид цинка (34 мг, 0,29 ммоль), хлор(2-

- 5 дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) с чистотой минимум 98% [SPhos-палладацикл] (40,1 мг, 0,06 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (27 мг, 0,03 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (32 мг, 0,06 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 16 часов.

- 10 Реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

- 15 Получение **изопропил-(*R*)-2-(4-(2*H*-тетразол-5-ил)фенил)-2-амино-4,4-диметилпентаноата:** Смесь изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-цианофенил)-4,4-диметилпентаноата (450 мг, 1,56 ммоль) и азида натрия (182 мг, 2,81 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) нагревали при 110 °С в течение 10 часов. После охлаждения смесь разделяли между этилацетатом и водой. Этилацетатный
- 20 слой промывали 10% раствором LiCl и затем насыщенным солевым раствором, и концентрировали. Неочищенный остаток обрабатывали дихлорметаном. Полученный осадок собирали фильтрованием с получением продукта (180 мг). Фильтрат очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

- 25 Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(2-циклопропил-2*H*-тетразол-5-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата:** Смесь ацетата меди (II) (безводный, 164 мг, 0,91 ммоль) и 2,2'-бипиридила (141 мг, 0,91 ммоль) в ДХЭ (1 мл) перемешивали при 70 °С в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли циклопропилбороновую кислоту (97 мг, 1,13 ммоль), карбонат натрия (120
- 30 мг, 1,13 ммоль) и раствор изопропил-(*R*)-2-(4-(2*H*-тетразол-5-ил)фенил)-2-амино-4,4-диметилпентаноата (150 мг, 0,45 ммоль) в ДХЭ и 2-Ме-ТГФ (1 мл,

1:1). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 часов.

Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали смесь EtOAc. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной

5 хроматографией на силикагеле с получением продукта.

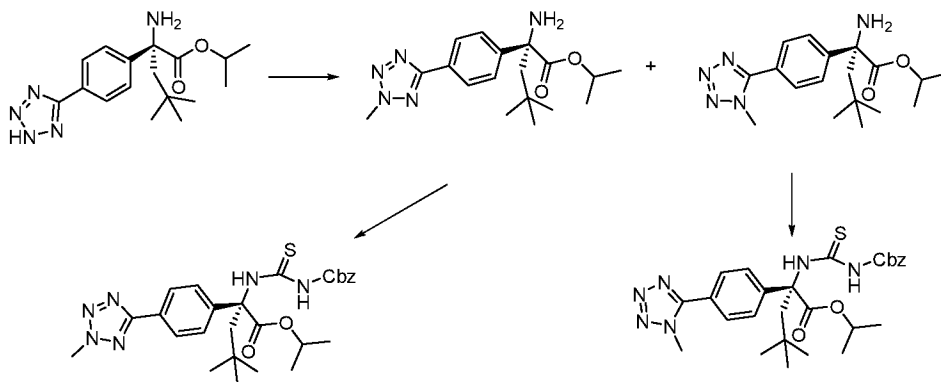
Затем получали **соединение 356** таким же способом, как получали

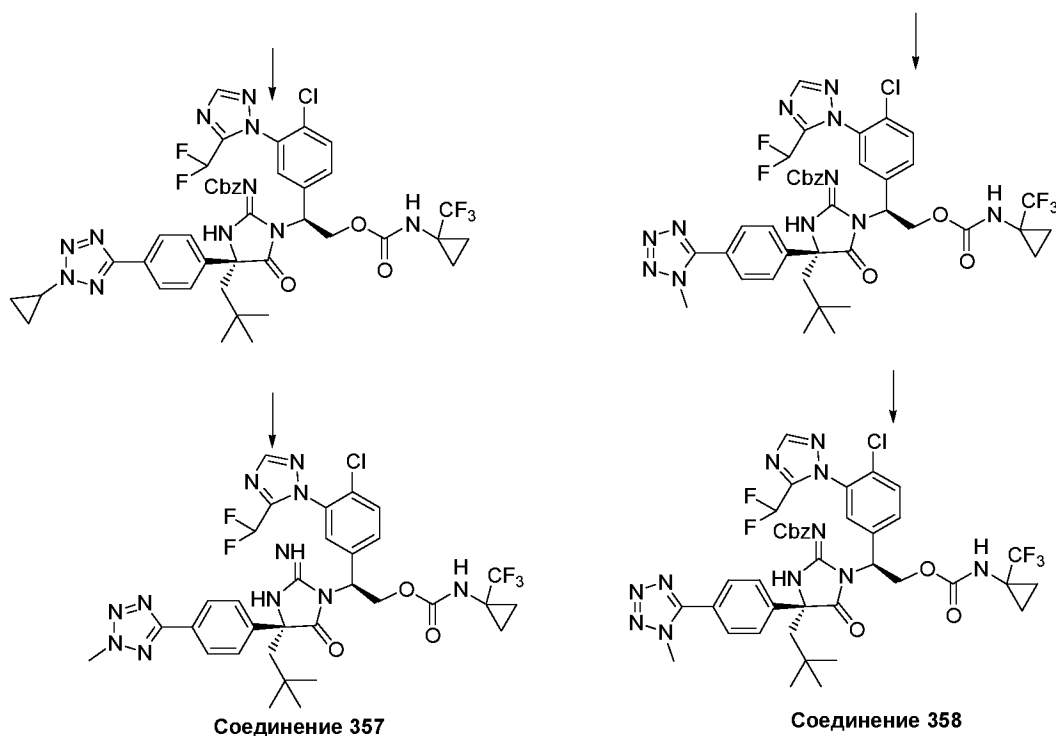
соединение 349, исходя из изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-(2-циклопропил-2*H*-тетразол-5-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата. ЖХМС-ИЭР+: расч. для

10 С₃₄H₃₅ClF₅N₁₁O₃: 776,2 (M+H⁺); найдено: 776,6 (M+H⁺). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,21 (с, 1H), 8,11 - 7,94 (м, 3H), 7,66 - 7,51 (м, 4H), 7,31 - 7,18 (м, 1H), 6,75 (т, *J* = 52,2 Гц, 1H), 5,70 (дд, *J* = 9,8, 4,8 Гц, 1H), 5,11 (дд, *J* = 11,4, 9,8 Гц, 1H), 4,70 (дд, *J* = 11,4, 4,8 Гц, 1H), 4,40 (тт, *J* = 7,5, 3,8 Гц, 1H), 2,46 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 2,18 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 1,49 (ддт, *J* = 5,7, 4,4, 2,9 Гц, 2H), 1,35 - 1,24 (м, 4H), 1,09 (с, 2H), 1,03 - 0,92 (м, 9H).

15

Пример 102: Получение соединения 357 и соединения 358





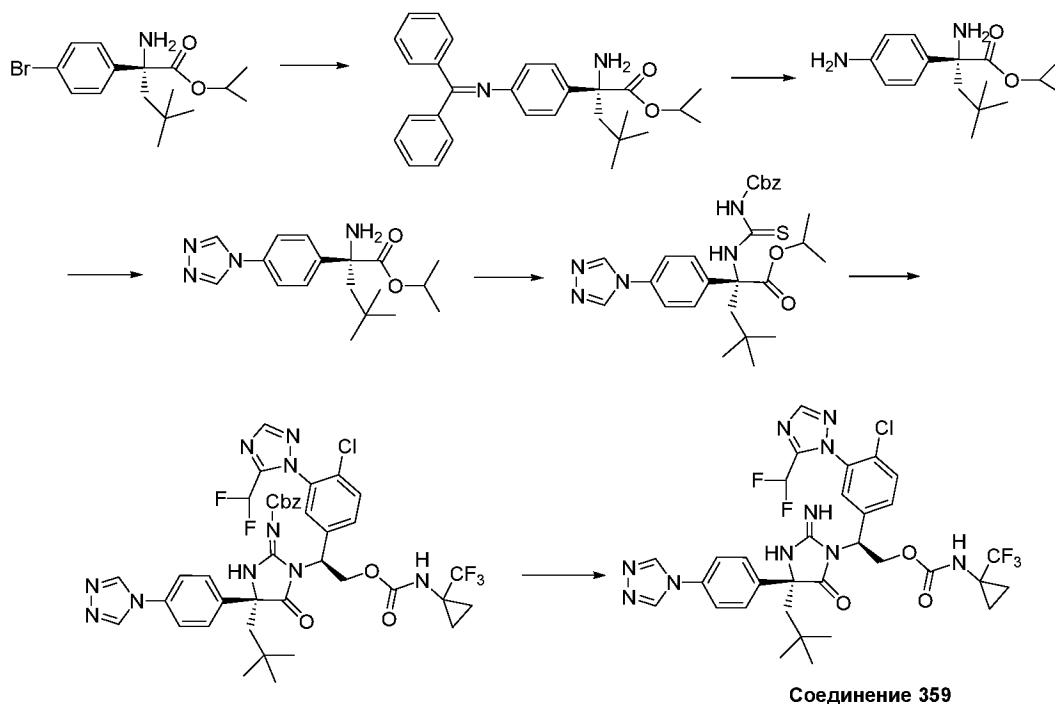
Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)фенил)пентаноата** и **изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-(1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)фенил)пентаноата**: К раствору

- 5 изопропил-(*R*)-2-(4-(2*H*-тетразол-5-ил)фенил)-2-амино-4,4-диметилпентаноата (100 мг, 0,30 ммоль) в толуоле (3,0 мл) и метаноле (1,5 мл) добавляли раствор (триметилсилил)дiazометана в гексанах (2 М, 0,18 мл). Реакционную смесь поддерживали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали
- 10 колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением продуктов. Первый элюированный изомер был главным, и его предположительно обозначали N2-изомером. Второстепенный изомер также собирали.

- Затем получали **соединение 357** и **соединение 358** способом получения
- 15 **соединения 356**, исходя из изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-(2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)фенил)пентаноата. Для **соединения 357**: ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{33}ClF_5N_{11}O_3$: 750,2 (M+H⁺); найдено: 750,6 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,22 (с, 1H), 8,10 - 8,02 (м, 3H), 7,65 - 7,52 (м,

- 4H), 7,20 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,76 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,70 (дд, $J = 9,8, 4,8$ Гц, 1H), 5,10 (дд, $J = 11,4, 9,8$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J = 11,5, 4,8$ Гц, 1H), 4,44 (с, 3H), 2,48 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,18 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,34 - 1,24 (м, 2H), 1,11 - 1,01 (м, 2H), 1,00 (с, 9H). Для **соединения 358**: ЖХМС-ИЭР+: расч. для
- 5 $C_{32}H_{33}ClF_5N_{11}O_3$: 750,2 (M+H⁺); найдено: 750,6 (M+H⁺). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,24 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,90 - 7,81 (м, 2H), 7,69 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,67 - 7,52 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,84 (т, $J = 52,1$ Гц, 1H), 5,68 (дд, $J = 9,8, 4,8$ Гц, 1H), 5,13 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J = 11,5, 4,8$ Гц, 1H), 4,19 (с, 3H), 2,48 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,20 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,33 - 1,22 (м, 2H),
- 10 1,14 - 1,05 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).

Пример 103: Получение соединения 359



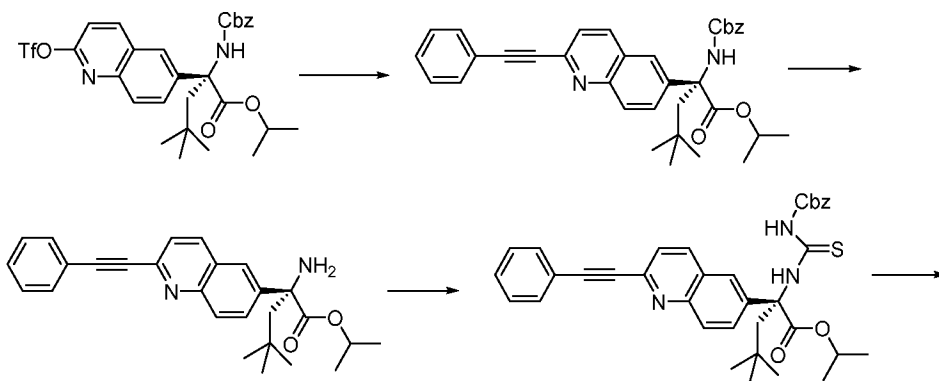
Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-аминофенил)-4,4-

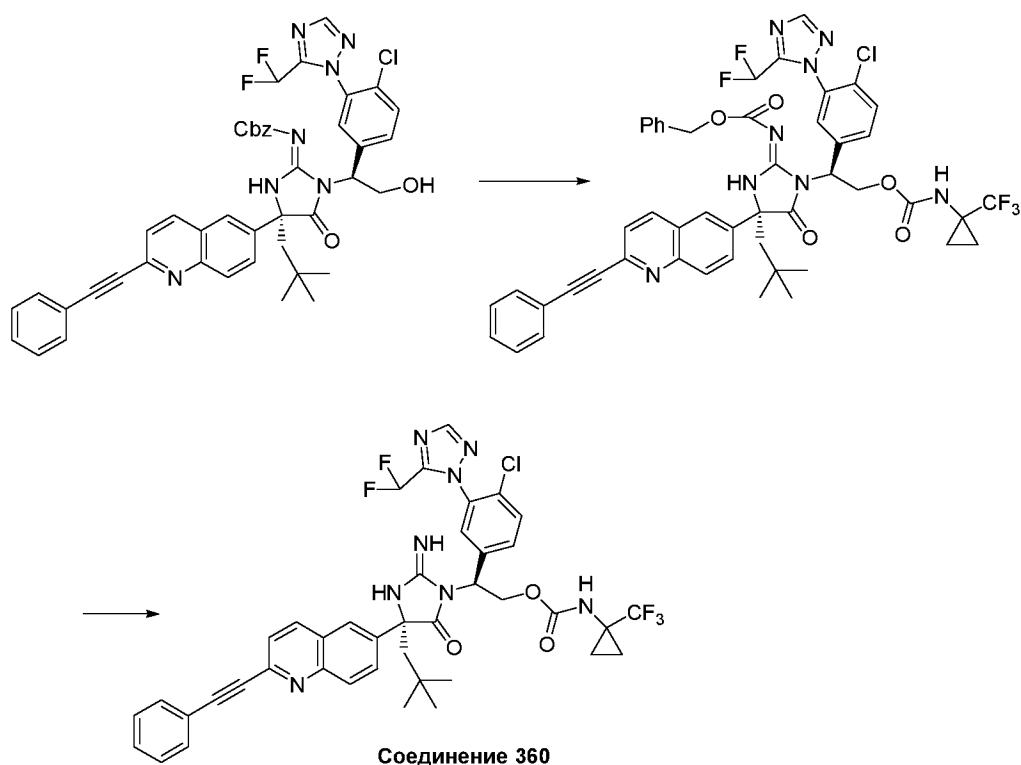
- 15 **диметилпентаноата**: изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-аминофенил)-4,4-диметилпентаноат получали способом получения изопропил-(*R*)-2-(4-амино-3-фторфенил)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноата, описанным в **примере 100**, исходя из изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата.

Получение **изопропил-(*R*)-2-(4-(4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)-2-амино-4,4-диметилпентаноата**: К раствору изопропил-(*R*)-2-амино-2-(4-((дифенилметил)амино)фенил)-4,4-диметилпентаноата (100 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям добавляли концентрированную HCl (0,35 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Смесь разделяли между EtOAc и насыщенным соевым раствором. Органический слой дополнительно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Затем получали **соединение 359** способом получения **соединения 349**, исходя из изопропил-(*R*)-2-(4-(4*H*-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)-2-амино-4,4-диметилпентаноата. ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для C₃₂H₃₂ClF₅N₁₀O₃: 735,2 (M+H⁺); найдено: 735,3 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 9,05 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,65-7,55 (м, 7H), 7,25 (с, 1H), 6,82 (т, *J* = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, *J* = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,11 (дд, *J* = 11,5, 9,7 Гц, 1H), 4,71 (дд, *J* = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,48 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 2,17 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 1,34 – 1,23 (м, 2H), 1,11-1,08 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).

20 Пример 104: Получение соединения 360





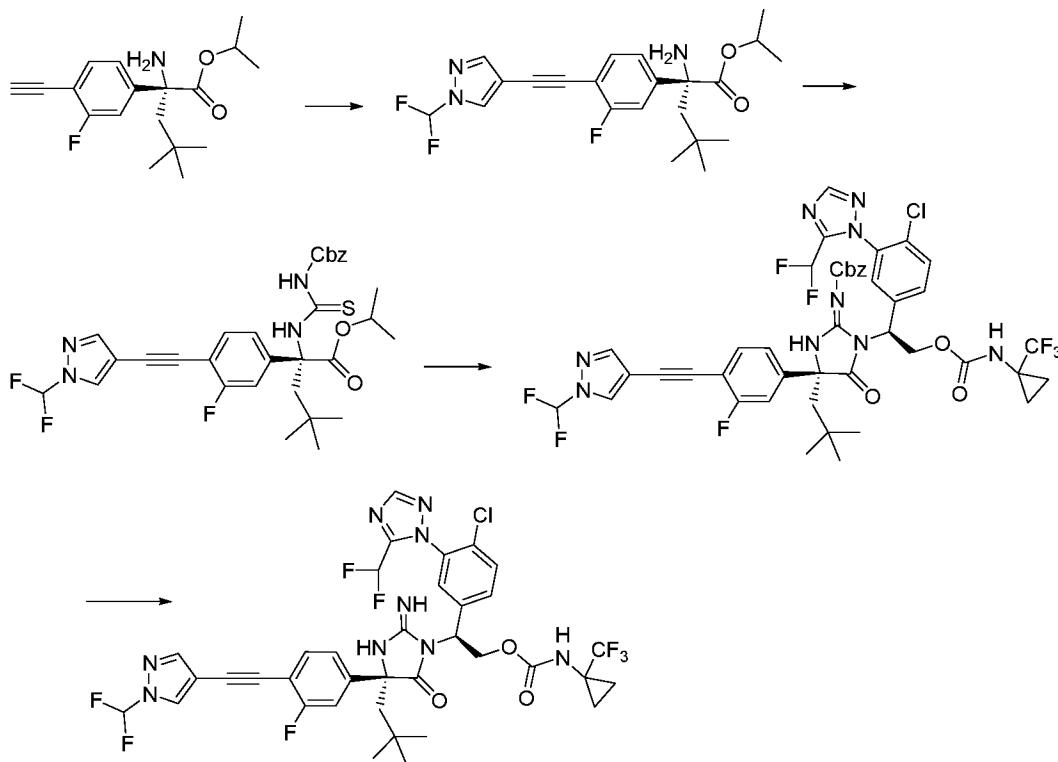
- Получение **изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-(фенилэтинил)хинолин-6-ил)пентаноата**: К смеси изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-(((трифторметил)сульфонил)окси)хинолин-6-ил)пентаноата (140 мг, 0,23 ммоль), фенилацетилена (36 мг, 0,35 ммоль), триэтиламина (1 мл) и этилацетата (1 мл), очищенному пропусканием аргона, добавляли йодид меди (I) (3 мг, 0,016 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (21 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.
- Получение **изопропил-(*R*)-2-амино-4,4-диметил-2-(2-(фенилэтинил)хинолин-6-ил)пентаноата**: Смесь изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-(фенилэтинил)хинолин-6-ил)пентаноата (120 мг, 0,219 ммоль) в ТФК (2,0 мл) нагревали при 60 °С в

течение 16 часов. Затем реакционную смесь охлаждали, концентрировали и использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Затем получали **соединение 362** способом получения **соединения 178** и **соединения 179**, исходя из изопропил-*(R)*-2-амино-4,4-диметил-2-(2-

- 5 (фенилэтинил)хинолин-6-ил)пентаноата. ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{41}H_{36}ClF_5N_8O_3$: 819,2 (M+H⁺); найдено: 820,2 (M+H⁺). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,04 - 7,94 (м, 3H), 7,90 (дд, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,73 - 7,65 (м, 2H), 7,57 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 7,51 - 7,41 (м, 3H), 7,21 (с, 1H), 6,69 (т, J = 52,1 Гц, 1H), 5,70 (дд, J = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,12 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,57 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,26 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,28 (дт, J = 7,6, 3,5 Гц, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,01 (с, 9H).
- 10

Пример 105: Получение соединения 361



Соединение 361

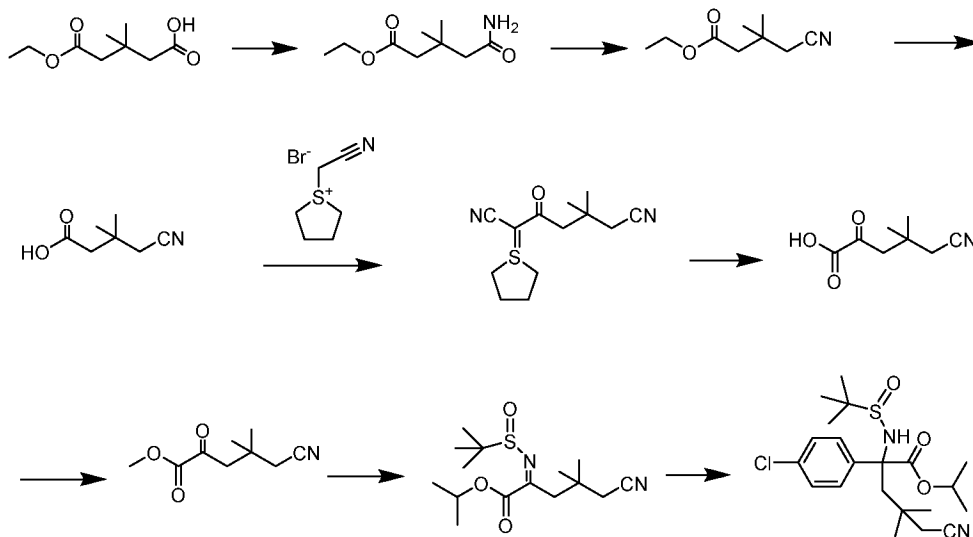
15

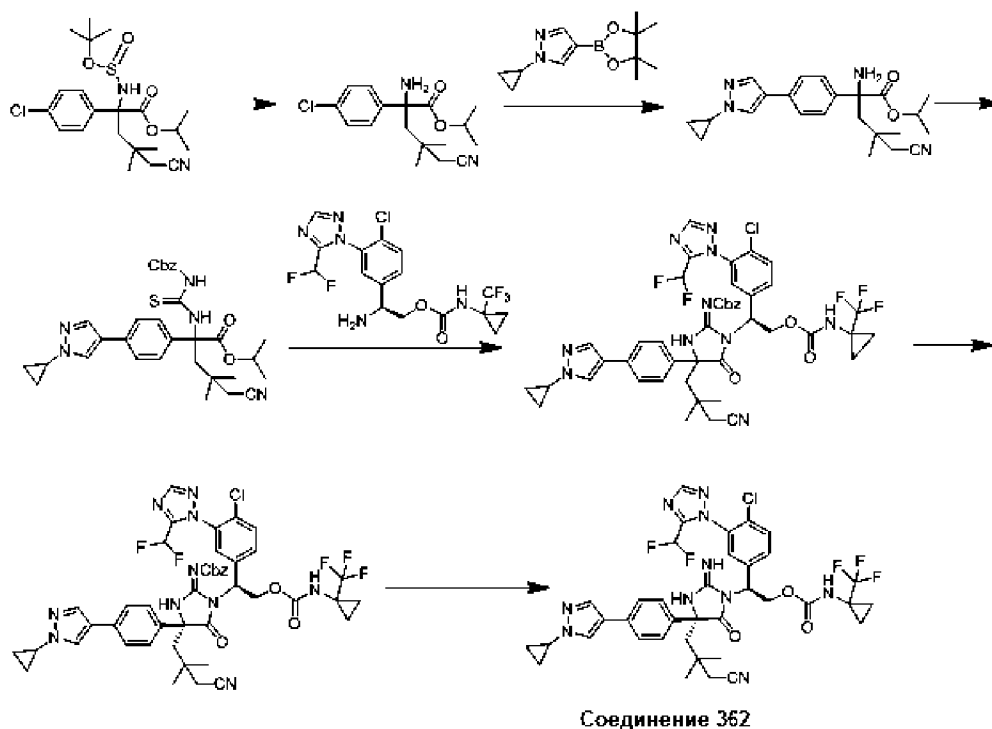
Получение изопропил-*(R)*-2-амино-2-(4-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)этинил)-3-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата: К раствору изопропил-

(*R*)-2-амино-2-(4-этинил-3-фторфенил)-4,4-диметилпентаноата (200 мг, 0,65 ммоль) в триэтилаmine (14 мл) добавляли 1-(дифторметил)-4-йод-1Н-пиразол (1,04 мл, 2,95 ммоль), CuI (62 мг, 0,33 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (250 мг, 0,22 ммоль). Смесь продували аргоном в течение 3 минут и затем нагревали при 85 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта. Затем получали **соединение 361** способом получения **соединения 352**. ЖХМС-ИЭР+: расч. для C₃₆H₃₂ClF₈N₉O₃, 826,2 (M+H); найдено: 826,3 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,40 (д, *J* = 0,6 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,66-7,37 (т, *J* = 60 Гц, 1H), 7,64 – 7,56 (м, 2H), 7,50-7,46 (м, 1H), 7,33 – 7,23 (м, 3H), 6,98-6,72 (т, *J* = 52 Гц, 1H), 5,67 (дд, *J* = 9,7, 4,8 Гц, 1H), 5,09 (дд, *J* = 11,5, 9,8 Гц, 1H), 4,70 (дд, *J* = 11,5, 4,8 Гц, 1H), 2,40 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 2,13 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 1,33 – 1,24 (м, 2H), 1,11-1,07 (м, 2H), 0,99 (с, 9H).

15

Пример 106: Получение соединения 362





Получение **этил-5-амино-3,3-диметил-5-оксопентаноата**: К раствору 5-этоксипентан-3,3-диметил-5-карбоновой кислоты (4,0 г, 21,3 ммоль), хлорида аммония (3,13 г, 58,4 ммоль), НАТУ (12,1 г, 31,9 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (14,8 мл, 85 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и EtOAc . Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc . Объединенные органические экстракты промывали 10% LiCl (водн.) и затем насыщенным солевым раствором, сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ISCO Gold, колонка 120 г; 0-100% градиент EtOAc /гексаны) с получением продукта.

Получение **этил-4-циано-3,3-диметилбутаноата**: К охлажденному на ледяной бане (0 °C) раствору этил-5-амино-3,3-диметил-5-оксопентаноата (4,0 г, 21,4 ммоль) и триэтиламина (6,0 мл, 42,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) медленно, в виде ровной струи по стенке реакционного сосуда, добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (4,03 мл, 24,6 ммоль). Смесь

поддерживали при 0 °С в течение 30 минут, а затем гасили добавлением воды и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ISCO Gold, колонка 120 ; 0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **4-циано-3,3-диметилбутановой кислоты**: К раствору этил-4-циано-3,3-диметилбутаноата (2,6 г, 15,4 ммоль) в смеси ТГФ/метанол (50 и 15 мл) добавляли 2 М раствор гидроксида натрия (9,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до расходования исходного вещества (~7 ч.). Реакционную смесь нейтрализовали добавлением 2 н. HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали in vacuo.

Неочищенный продукт сразу использовали на следующей стадии (2,23 г).
Получение **1-(цианометил)тетрагидро-1Н-тиофен-1-ия бромида**: К тетрагидротиофену (2,0 г, 23 ммоль) добавляли бромацетонитрил (2,72 г, 23 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром (3 x 20 мл) и сушили под вакуумом с получением продукта, который хранили в атмосфере азота в холодильнике до использования.

Получение **5,5-диметил-3-оксо-2-(тетрагидро-1-λ⁴-тиофен-1-илиден)гептандинитрила**:
К раствору 4-циано-3,3-диметилбутановой кислоты (2,2 г, 15,6 ммоль) и 1-(цианометил)тетрагидро-1Н-тиофен-1-ия бромида (4,87 г, 23,4 ммоль) в ДХМ (40 мл) и ДМФА (4 мл) добавляли НАТУ (8,89 г, 23,4 ммоль) и DIEA (8,1 мл, 46,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 17 часов. По истечении указанного периода
реакционную смесь концентрировали и загружали остаток на силикагелевый
картридж массой 80 г и очищали колоночной хроматографией, элюируя 0-
50% градиентом ДХМ/(20% MeOH в ДХМ). Продукт элюировали при
5 примерно 25% смеси 20% MeOH в ДХМ (3,9 г, 99%).

Получение **5-циано-4,4-диметил-2-оксопентановой кислоты**: Продукт из
предыдущей стадии, 5,5-диметил-3-оксо-2-(тетрагидро-1- λ^4 -тиофен-1-
илиден)гептанди нитрил, растворяли в ТГФ (100 мл). К полученной смеси
добавляли моноперсульфатное соединение OXONE^(R) (10,3 г, 33,4 ммоль) в
10 виде раствора в воде (100 мл), при охлаждении на водяной бане.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1
часа и затем гасили добавлением насыщенного водного раствора
тиосульфата натрия и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно
экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои
15 промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия,
фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт сразу
использовали далее.

Получение **метил-5-циано-4,4-диметил-2-оксопентаноата**: К раствору 5-
циано-4,4-диметил-2-оксопентановой кислоты (2,6 г, 15,6 ммоль) в ДХМ (45
20 мл) добавляли ТЭА (2,17 мл, 15,6 ммоль) и охлаждали раствор до 0 °С.

Затем к полученному раствору добавляли метилхлорформиат (1,2 мл, 15,6
ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. По истечении указанного
периода реакционную смесь обрабатывали водой и диэтиловым эфиром.

Органический слой отделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали
25 диэтиловым эфиром. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом
магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь загружали на
силикагелевую колонку и очищали колоночной хроматографией на
силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение **изопропил-(S)-2-((трет-бутоксисульфинил)имино)-5-циано-
30 4,4-диметилпентаноата**: К раствору (0,37 г, 2,0 ммоль) и (S)-(-)-2-метил-2-
пропансульфинамида (0,27 г, 2,2 ммоль) по каплям добавляли изопропоксид

титана (IV) (0,66 мл, 2,24 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl . Полученную смесь разбавляли EtOAc , фильтровали через целит и промывали осадок на фильтре EtOAc . Слои разделяли и концентрировали органический слой *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (колонка Gold 24 г, (градиент 0-100% EtOAc /гексаны)) с получением продукта.

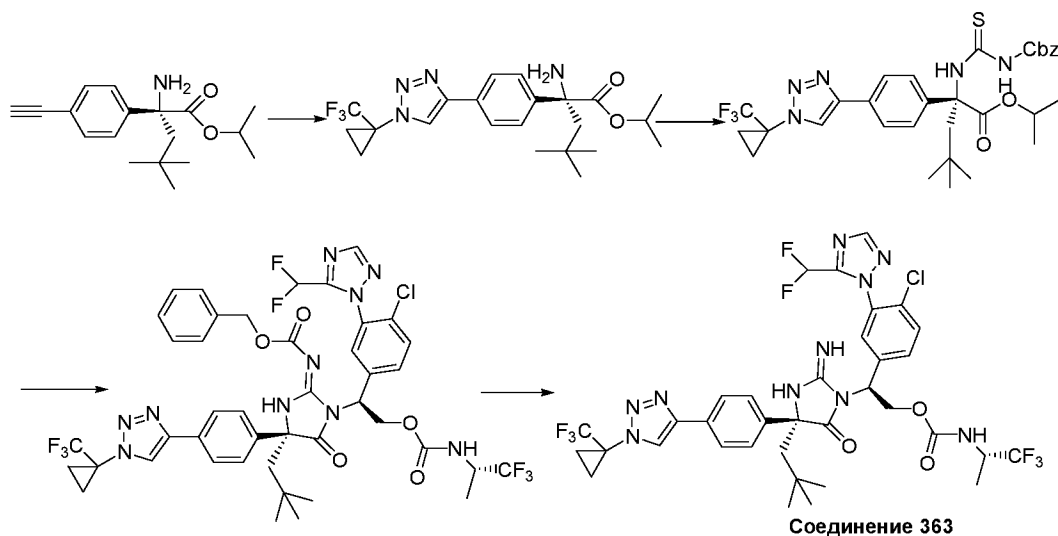
Получение **изопропил-2-((трет-бутоксисульфинил)амино)-2-(4-хлорфенил)-5-циано-4,4-диметилпентаноата**: Изопропил-(S)-2-((трет-бутоксисульфинил)имино)-5-циано-4,4-диметилпентаноат (240 мг, 0,76 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл) и охлаждали до 0 °С, по каплям добавляли 4-хлорфенилмагниибромид (1 М в ТГФ, 0,99 мл, 0,99 ммоль) при той же температуре. Реакционную смесь продолжали перемешивать при 0 °С в течение 1 часа и затем обрабатывали раствором NH_4Cl в воде при 0 °С. Смесь экстрагировали этилацетатом и промывали органический слой насыщенным солевым раствором, концентрировали и очищали на силикагелевой колонке, элюируя смесью 0-100% EtOAc /гексаны, с получением продукта.

Затем получали **соединение 362** таким же способом, как **соединение 234**, за исключением того, что для циклизации использовали (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата 2,2,2-трифторацетат с получением (2S)-2-((E)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(3-циано-2,2-диметилпропил) -4-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата. Полученный продукт циклизации представлял собой смесь двух диастереомеров, и его дополнительно подвергали условиям хиральной СЖХ с получением требуемого диастереомера, (S)-2-((R)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(3-циано-2,2-диметилпропил)-4-(4-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-5-

оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата, который представлял собой изомер с более продолжительным временем удерживания (IF SFC, 5 мкм, 21x250 мм, с 30% IPA в качестве соразтворителя). Для

- 5 **соединения 362:** ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{37}H_{36}ClF_5N_{10}O_3$: 799,3 (M+H); найдено: 799,7 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,18 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,84 (д, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,62 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,59 - 7,50 (м, 3H), 7,45 - 7,37 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 6,79 (т, *J* = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, *J* = 9,8, 4,8 Гц, 1H), 5,11 (к, *J* = 10,9 Гц, 1H), 4,74 (дд, *J* = 11,6, 4,8 Гц, 1H), 3,71 (тт, *J* = 7,3, 3,9 Гц, 1H), 2,55 (д, *J* = 15,4 Гц, 1H), 2,50 - 2,27 (м, 3H), 1,34 - 1,25 (м, 2H), 1,19 - 1,06 (м, 12H).
- 10

Пример 107: Получение соединения 363



Получение **изопропил-(R)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-(1-(1-**

- 15 **(трифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)пентаноата:** Изопропил-(R)-2-амино-2-(4-этинилфенил)-4,4-диметилпентаноат получали способом получения изопропил-(R)-2-амино-2-(4-этинил-3-фторфенил)-4,4-диметилпентаноат, описанным в **примере 97**. К раствору изопропил-(R)-2-амино-2-(4-этинилфенил)-4,4-диметилпентаноата (93 мг, 0,32 ммоль) в
- 20 бензоле (1,5 мл) добавляли тиофен-2-карбоксилат меди (I) (12 мг, 0,06 ммоль) и 1-азидо-1-(трифторметил)циклопропан (51 мг, 0,34 ммоль).

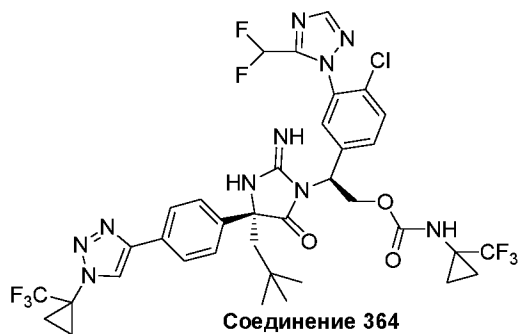
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2

часов. Затем реакционную смесь обрабатывали насыщенным соевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу концентрировали и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

5 Затем получали **соединение 363** способом получения **соединения 236**.

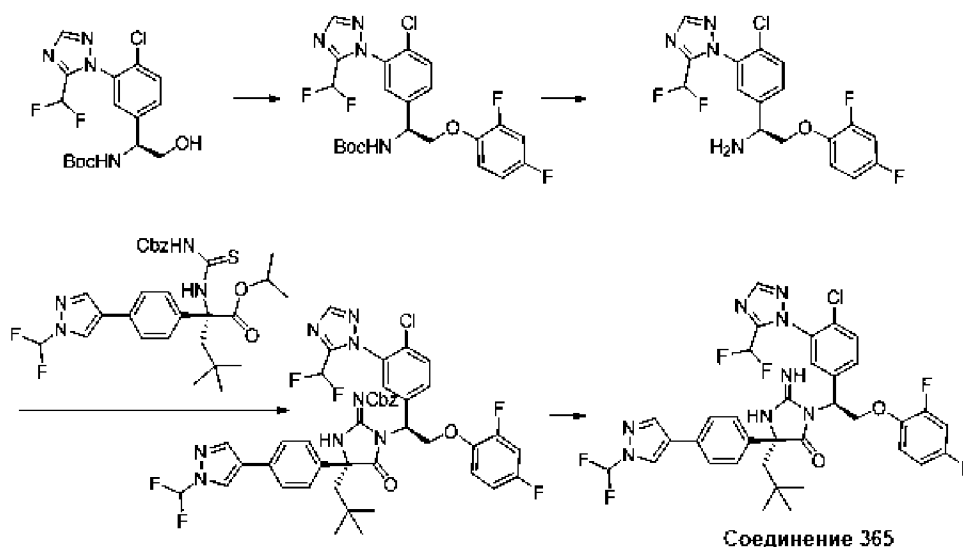
ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_8N_{10}O_3$: 831,2 (M+H+); найдено: 831,7 (M+H+). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,68 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,90 - 7,76 (м, 2H), 7,70 - 7,41 (м, 4H), 7,14 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,77 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,76 (дд, $J = 9,6, 5,0$ Гц, 1H), 5,10 (дд, $J = 11,6, 9,7$ Гц, 1H), 4,75 (дд, $J =$
10 11,7, 5,1 Гц, 1H), 4,42 - 4,19 (м, 1H), 2,49 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,17 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,81 (с, 4H), 1,29 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,01 (с, 9H).

Пример 108: Получение соединения 364



15 **Соединение 364** получали способом получения **соединения 220**. ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{36}H_{36}ClF_8N_{10}O_3$: 843,2 (M+H+); найдено: 843,3 (M+H+). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,68 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,88 - 7,73 (м, 2H), 7,69 - 7,38 (м, 4H), 7,15 (с, 1H), 6,76 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,69 (дд, $J = 9,7, 4,9$ Гц, 1H), 5,09 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J = 11,6, 4,9$ Гц, 1H), 2,48 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,17 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,81 (с, 4H), 1,32 - 1,21
20 (м, 2H), 1,08 (с, 2H), 1,00 (с, 9H).

Пример 109: Получение соединения 365



Получение *трет*-бутил-(*S*)-(1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(2,4-дифторфенокси)этил)карбамата: Смесь

- 5 *трет*-бутил-(*S*)-(1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (50 мг, 0,13 ммоль), 2,4-дифторфенола (33 мг, 0,26 ммоль), трифенилфосфина (38 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (1,3 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли к полученной смеси диизопропилазодикарбоксилат (0,03 мл, 0,15 ммоль). Затем реакционную
- 10 смесь оставляли нагреваться и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

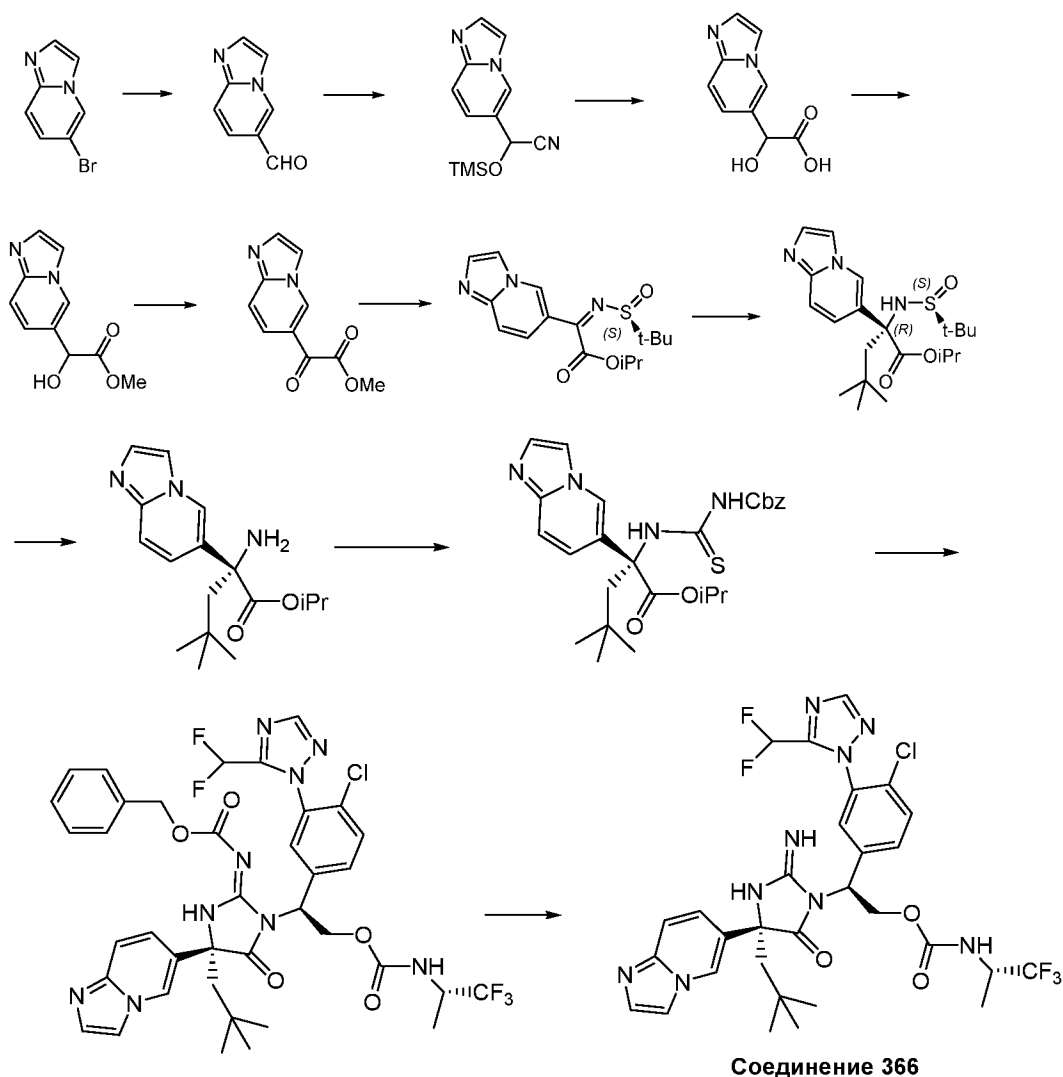
Получение (*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-

- 15 ил)фенил)-2-(2,4-дифторфенокси)этан-1-амин: Смесь *трет*-бутил-(*S*)-(1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(2,4-дифторфенокси)этил)карбамата (50 мг, 0,1 ммоль) и ТФК (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь концентрировали и напрямую использовали для
- 20 следующей реакции без очистки.

Затем получали **соединение 365** способом получения **соединения 220**, за исключением того, что использовали (*S*)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-

1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(2,4-дифторфенокси)этан-1-амин вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата. ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{31}ClF_6N_8O_2$: 745,2 (M+H⁺); найдено: 745,3 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,44 (с, 1H), 8,07 (д, *J* = 13,5 Гц, 2H), 7,71 - 7,32 (м, 8H), 7,22 (тд, *J* = 9,3, 5,1 Гц, 1H), 7,04 (ддд, *J* = 11,3, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 7,00 - 6,58 (м, 2H), 5,84 (дд, *J* = 10,3, 4,2 Гц, 1H), 5,10 (т, *J* = 10,1 Гц, 1H), 4,76 (дд, *J* = 9,8, 4,3 Гц, 1H), 2,39 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 2,07 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 0,89 (с, 9H).

10 **Пример 110: Получение соединения 366**



- Получение **имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбальдегида**: К раствору 6-бромимидазо[1,2-а]пиридина (110 г, 558 ммоль) в ДМФА (2,5 л) добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (11,8 г, 16,8 ммоль), формиат натрия (98 г, 1,4 моль) и трифенилфосфин (7,3 г, 28 ммоль). Реакционную смесь дегазировали и продували СО. Затем реакционную смесь перемешивали при 110 °С в атмосфере СО (120 фунт./кв.дюйм (827 кПа)) в течение 12 часов и концентрировали, и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 10 Получение **2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-((триметилсилил)окси)ацетонитрила**: К раствору имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбальдегида (35 г, 239 ммоль) и 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октана (0,81 г, 7,18 ммоль) добавляли TMSCN (33 г, 335 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К смеси добавляли воду, и образовывался осадок, который представлял собой продукт.
- 15 Получение **2-гидрокси-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)уксусной кислоты**: Реакционную смесь 2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-((триметилсилил)окси)ацетонитрила (118 г, 481 ммоль) в 12 н. растворе HCl (300 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали досуха и использовали остаток (92 г, неочищенный) без очистки.
- 20 Получение **метил-2-гидрокси-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)ацетата**: К раствору 2-гидрокси-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)уксусной кислоты (95 г, 479 ммоль) в безводном MeOH (800 мл) добавляли SOCl₂ (228 г, 1,91 моль) за 15 минут. Затем реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали смесью ДХМ/MeOH
- 25 (1:1). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали,
- 30

концентрировали, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением продукта.

Получение **метил-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-оксоацетата**: К раствору метил-2-гидрокси-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)ацетата (30 г, 145 ммоль) в ДХМ (700 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (74 г, 174 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc /гексаны) с получением продукта (30 г, количественно).

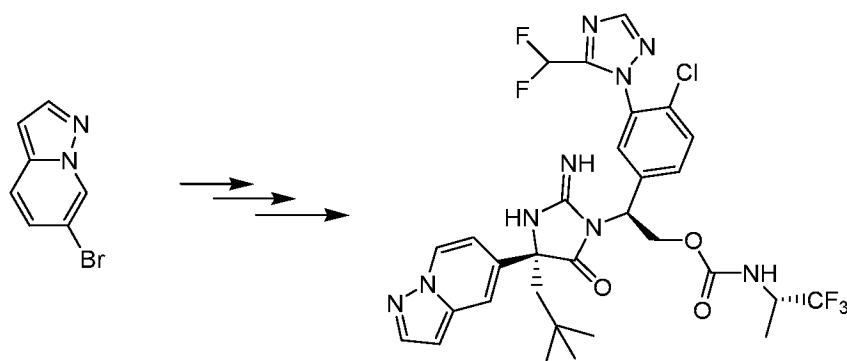
Получение **изопропил-(R)-2-амино-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата**: Изопропил-(R)-2-амино-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4,4-диметилпентаноат получали способом получения изопропил-(R)-2-амино-2-(4-бромфенил)-4,4-диметилпентаноата, исходя из метил-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-оксоацетата.

Получение **изопропил-(R)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата**: Изопропил-(R)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4,4-диметилпентаноат получали способом получения изопропил-(R)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата, исходя из изопропил-(R)-2-амино-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата.

Затем получали **соединение 366** способом получения **соединения 220**, за исключением того, что использовали (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамат вместо (S)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-(1-(трифторметил)циклопропил)карбамата, исходя из изопропил-(R)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата. ЖХМС-ИЭР+: расч. для

$C_{30}H_{32}ClF_5N_9O_3$: 696,2 (M+H⁺); найдено: 696,9 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (с, 1H), 8,21 - 7,94 (м, 4H), 7,88 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H), 7,70 - 7,51 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 6,77 (т, *J* = 52,2 Гц, 1H), 5,71 (дд, *J* = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,20 - 5,03 (м, 1H), 4,79 - 4,75 (м, 1H), 4,39 - 4,19 (м, 1H), 2,47 (д, *J* = 15,0 Гц, 1H), 2,21 (д, *J* = 15,0 Гц, 1H), 1,30 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,02 (с, 9H).

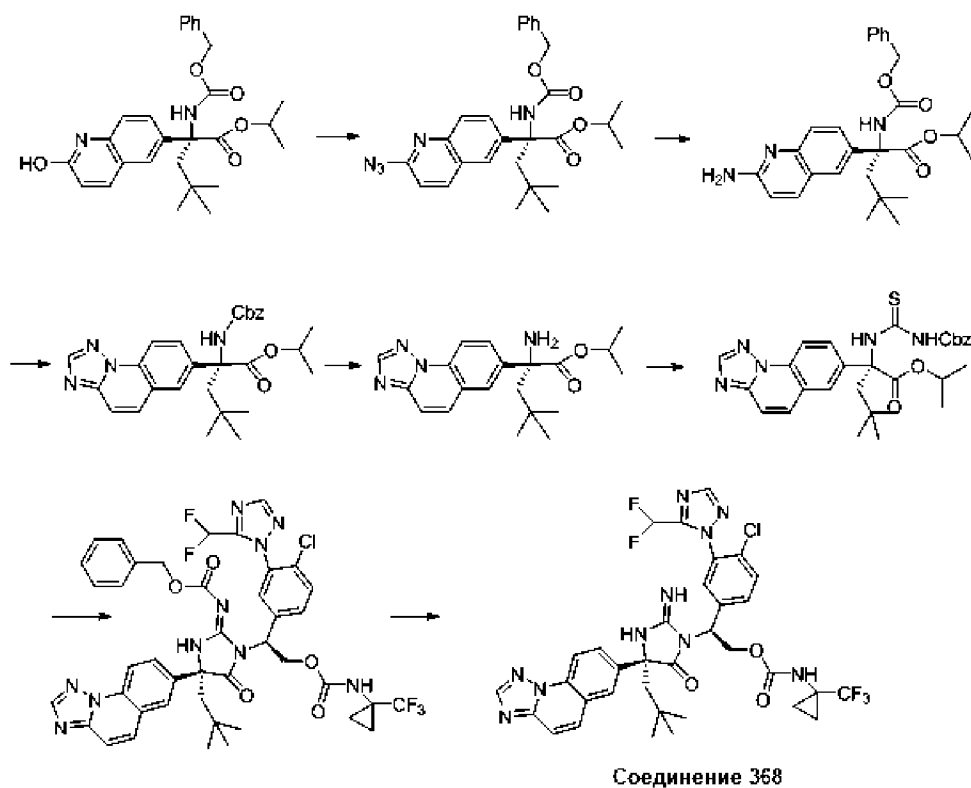
Пример 111: Получение соединения 367



Соединение 367

Соединение 367 получали способом получения **соединения 366**. ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для $C_{30}H_{32}ClF_5N_9O_3$: 696,2 (M+H⁺); найдено: 696,9 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,49 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 8,10 - 7,97 (м, 2H), 7,68 - 7,52 (м, 3H), 7,28 (с, 1H), 7,04 - 6,49 (м, 3H), 5,76 (дд, *J* = 9,6, 5,0 Гц, 1H), 5,19 - 5,04 (м, 1H), 4,80 - 4,68 (м, 1H), 4,36 - 4,12 (м, 1H), 2,49 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 2,18 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 1,25 (д, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,02 (с, 9H).

Пример 112: Получение соединения 368



Получение изопропил-(*R*)-2-(2-азидохинолин-6-ил)-2-

(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноата: Смесь

- 5 изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(2-гидроксихинолин-6-ил)-4,4-диметилпентаноата (0,52 г, 1,12 ммоль) и дифенилфосфоразидата (0,37 г, 1,34 ммоль) в пиридине (3,0 мл) перемешивали при 120 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой концентрировали и напрямую
- 10 использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Получение изопропил-(*R*)-2-(2-аминохинолин-6-ил)-2-

(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноата: Смесь

- изопропил-(*R*)-2-(2-азидохинолин-6-ил)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноата (0,55 г, 1,12 ммоль) и триэтилфосфина (0,4 г, 3,39 ммоль) в ТГФ (20 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой концентрировали и очищали
- 15

остаток колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

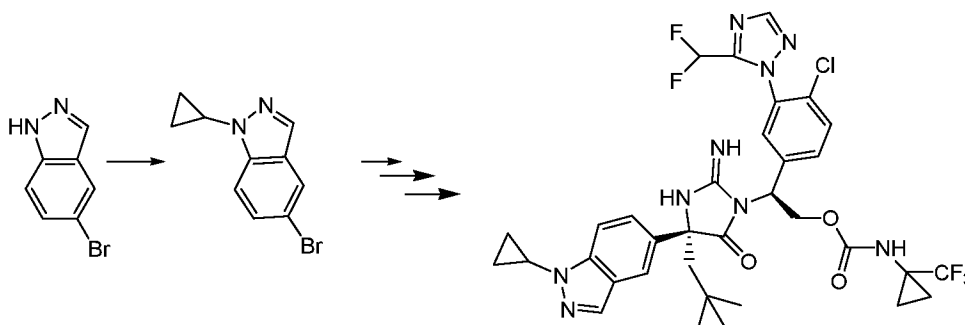
Получение **изопропил-(R)-2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]хинолин-7-ил)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноата**: Смесь

- 5 изопропил-(R)-2-(2-аминохинолин-6-ил)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноата (0,46 г, 0,99 ммоль), диметоксиметилдиметиламина (1,18 г, 9,92 ммоль) в ДМФА (2 мл) нагревали при 130 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и пиридине (1 мл). К полученному раствору добавляли
- 10 гидроксилзамин-О-сульфонат (0,22 г, 1,98 ммоль). Смесь перемешивали при 45 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 15 Получение **изопропил-(R)-2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]хинолин-7-ил)-2-амино-4,4-диметилпентаноата**: Раствор изопропил-(R)-2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]хинолин-7-ил)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметилпентаноата (0,24 г, 0,49 ммоль) в ТФК (2,0 мл) нагревали при 60 °С в течение 8 часов. Смесь концентрировали и напрямую использовали для
- 20 следующей реакции.

Затем получали **соединение 368** способом получения **соединения 220**.

- ЖХМС-ИЭР+: расч. для C₃₄H₃₃ClF₅N₁₀O₃: 759,2 (M+H⁺); найдено: 759,8 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (с, 1H), 8,48 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,09 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 9,4 Гц, 1H), 7,93 (дд, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 7,85 - 7,66 (м, 2H), 7,58 (д, J = 1,3 Гц, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,63 (т, J = 52,1 Гц, 1H), 5,71 (дд, J = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,11 (т, J = 10,6 Гц, 1H), 4,72 (дд, J = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,61 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 2,26 (д, J = 15,2 Гц, 1H), 1,27 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,03 (с, 9H).
- 25

- 30 **Пример 113: Получение соединения 369**

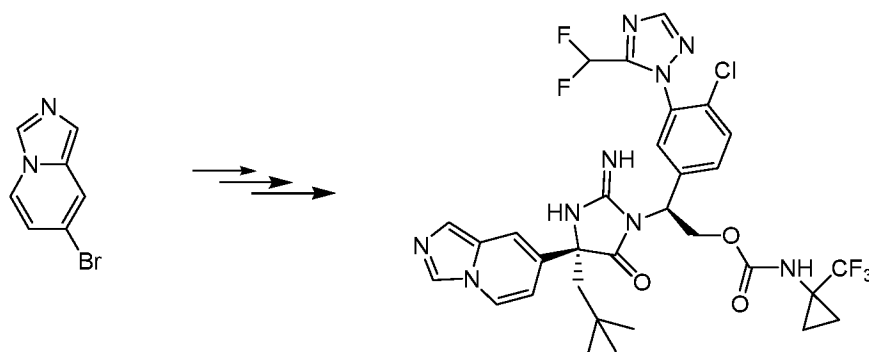


Соединение 369

Получение **5-бром-1-циклопропил-1H-индазола**: К смеси 5-бром-1H-индазола (150 г, 761 ммоль) в ДХМ (4,0 л) добавляли циклопропилбороновую кислоту (131 г, 1,52 моль), бипиридинил (119 г, 761 ммоль), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (138 г, 761 ммоль) и Na_2CO_3 (161 г, 1,52 моль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали осадок на фильтре ДХМ. Фильтрат и промывочные растворы промывали 1 н. раствором HCl , а затем насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc /гексаны) с получением продукта.

Затем получали **Соединение 369** способом получения **соединения 366**, за исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-((*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамат вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-((*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамата. ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{ClF}_5\text{N}_9\text{O}_3$: 748,2 ($\text{M}+\text{H}^+$); найдено: 748,4 ($\text{M}+\text{H}^+$). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,17 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J = 1,9, 0,8$ Гц, 1H), 7,69 - 7,43 (м, 4H), 7,02 (с, 1H), 6,64 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,69 (дд, $J = 9,6, 4,9$ Гц, 1H), 5,10 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J = 11,5, 5,0$ Гц, 1H), 3,69 (п, $J = 5,4$ Гц, 1H), 2,53 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,18 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,32 - 1,23 (м, 2H), 1,24 - 1,15 (м, 4H), 1,08 (с, 2H), 1,00 (с, 9H).

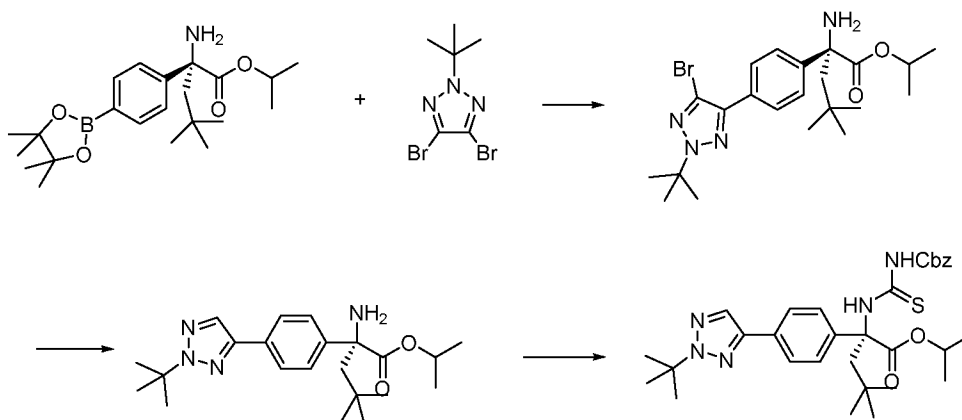
Пример 114: Получение соединения 370

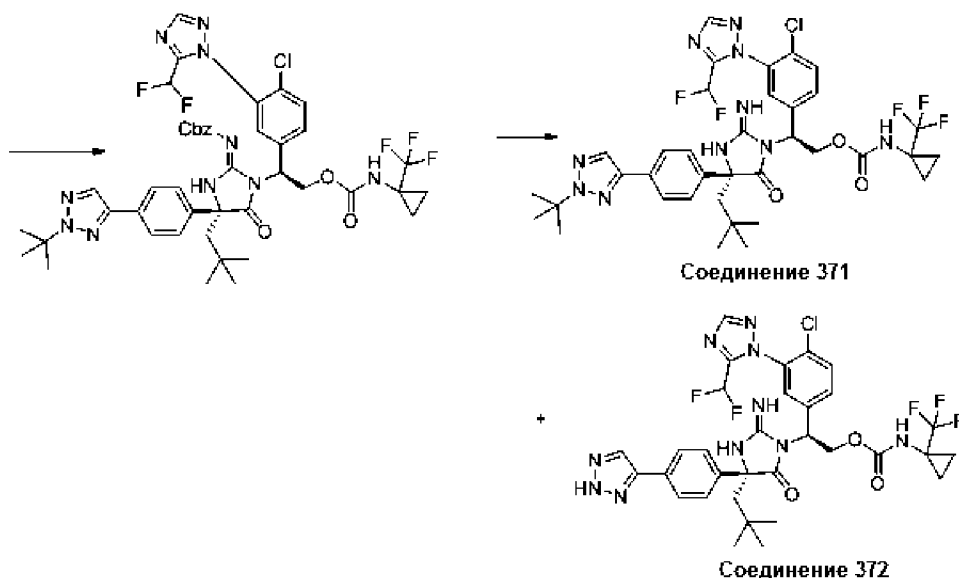


Соединение 370

Соединение 370 получали способом получения **соединения 366**, за исключением того, что использовали (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-
 5 (дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-((*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамат вместо (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил-((*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамата. ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{31}H_{32}ClF_5N_9O_3$: 708,2 ($M+H^+$); найдено: 708,2 ($M+H^+$). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 9,04 (с, 1H), 8,36 (дд, $J = 7,7, 1,2$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,63 (д, $J = 1,3$ Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,08 (дд, $J = 7,6, 2,0$ Гц, 1H), 6,77 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,67 (дд, $J = 9,7, 4,8$ Гц, 1H), 5,11 (т, $J = 10,7$ Гц, 1H), 4,72 (дд, $J = 11,5, 4,9$ Гц, 1H), 2,44 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,15 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,36 - 1,20 (м, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,01 (с, 9H).

15 Пример 115: Получение соединения 371 и соединения 372





Получение 4,5-дибром-2-(*трет*-бутил)-2*H*-1,2,3-триазола: Реакционную смесь 4,5-дибром-2*H*-1,2,3-триазола (100 мг, 0,44 ммоль) и серной кислоты (17,8 М, 0,025 мл) в *трет*-бутаноле (2,5 мл) нагревали до 80 °С в течение

5 ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и осторожно гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃. Разделяли два слоя и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали

10 колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением продукта.

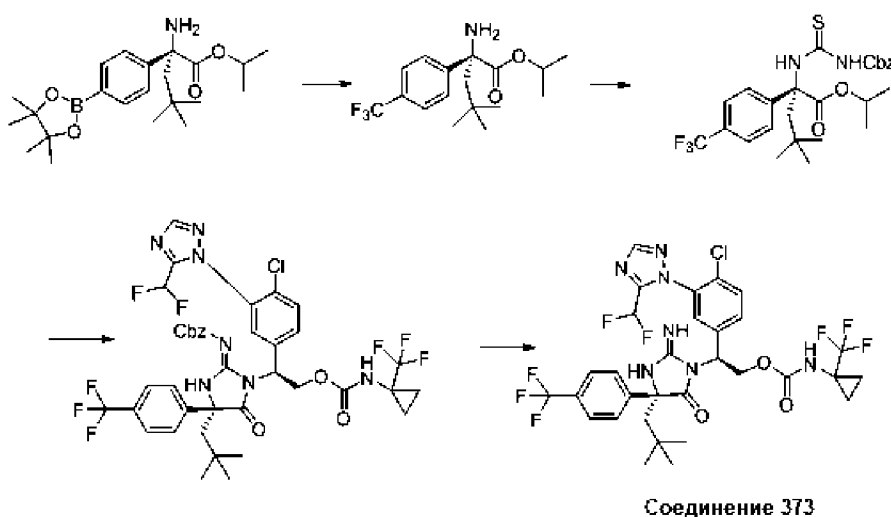
Соединение 371 и соединение 372 получали способом получения **соединения 222**, за исключением того, что использовали 4 4,5-дибром-2-(*трет*-бутил)-2*H*-1,2,3-триазол вместо 4,5-дибром-2-(метил-d₃)-2*H*-1,2,3-

15 триазола. Для **соединения 371**: ЖХМС-ИЭР+: расч. для C₃₆H₄₀ClF₅N₁₀O₃: 791,3 (M+H⁺); найдено: 791,2 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 3,7 Гц, 2H), 7,79 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,61 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (дд, *J* = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,47 (д, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,23 (с, 1H), 6,77 (т, *J* = 52,2 Гц, 1H), 5,68 (дд, *J* = 9,7, 4,9 Гц, 1H), 5,10 (т, *J* = 10,6 Гц, 1H), 4,70

20 (дд, *J* = 11,5, 4,9 Гц, 1H), 2,46 (д, *J* = 15,2 Гц, 1H), 2,16 (д, *J* = 15,1 Гц, 1H), 1,72 (с, 9H), 1,26 (т, *J* = 3,9 Гц, 2H), 1,08 (м, 2H), 0,99 (с, 9H). Для

соединения 372: ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{32}ClF_5N_{10}O_3$: 735,2 (M+H+);
 найдено: 735,2 (M+H+). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,19 (д, $J = 7,1$ Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,88 - 7,78 (м, 2H), 7,61 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J = 8,6$, 2,2 Гц, 1H), 7,52 - 7,43 (м, 2H), 7,22 (с, 1H), 6,78 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,69 (дд, $J = 9,8$, 4,8 Гц, 1H), 5,10 (т, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4,71 (дд, $J = 11,5$, 4,9 Гц, 1H), 2,48 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,17 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 1,32 - 1,25 (м, 2H), 1,13 - 1,05 (м, 2H), 1,00 (с, 9H), 1,13 - 1,05 (м, 2H), 1,00 (с, 9H).

Пример 116: Получение соединения 373



Соединение 373

10

Получение **изопропил-(R)-2-амино-4,4-диметил-2-(4-**

(трифторметил)фенил)пентаноата: Смесь изопропил-(R)-2-амино-4,4-
 диметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)фенил)пентаноата (150 мг, 0,39 ммоль), реактива Хартвига (144 мг, 0,46

15 ммоль) и фторида калия (22 мг, 0,39 ммоль) в ДМФА (3,5 мл) перемешивали

при 50 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали

через слой целита. Фильтрат промывали 10% раствором хлорида лития и

экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$,

фильтровали, концентрировали. Остаток очищали колоночной

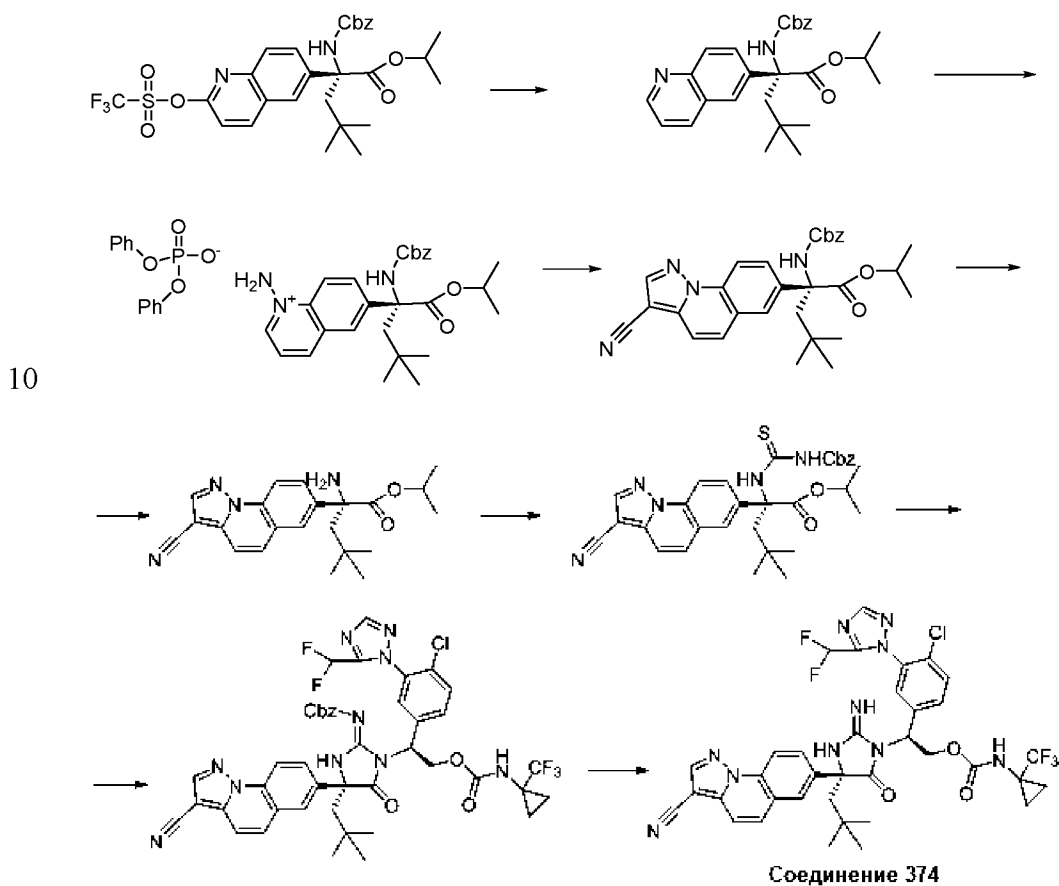
20 хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с

получением продукта.

Затем получали **соединение 373** способом получения **соединения 220**.

ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{31}H_{30}ClF_8N_7O_3$: 736,20 (M+H); найдено: 736,71 (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,22 - 8,17 (м, 2H), 7,71 - 7,53 (м, 6H), 7,43 - 7,33 (м, 1H), 6,80 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,66 (дд, $J = 9,8, 4,8$ Гц, 1H), 5,11 (дд, $J = 11,5, 9,9$ Гц, 1H), 4,69 (дд, $J = 11,5, 4,8$ Гц, 1H), 2,43 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,16 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,29 - 1,24 (м, 2H), 1,11 - 1,03 (м, 2H), 0,97 (с, 9H).

Пример 117: Получение соединения 374



Получение **изопропил-(R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(хинолин-6-ил)пентаноата**: Смесь **изопропил-(R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(2-(((трифторметил)сульфонил)окси)хинолин-6-ил)пентаноата** (0,35 г, 0,59 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (100 мг, 0,086 ммоль), триэтилсилана (2 мл, 12,5 ммоль), ТЭА (0,5 мл, 3,58 ммоль) в ТГФ (20 мл) нагревали при 80 °С в течение 16

часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение дифенилгидрофосфатной соли (*R*)-1-амино-6-(2-

- 5 **(((бензилокси)карбонил)амино)-1-изопропокси-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)хинолин-1-ия**: Смесь изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,4-диметил-2-(хинолин-6-ил)пентаноата (0,22 г, 0,49 ммоль), дифенил(аминоокси)фосфоната (0,17 г, 0,64 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) нагревали при 60 °С в течение 16 часов.

- 10 Реакционную смесь концентрировали и напрямую использовали для следующей реакции.

Получение изопропил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(3-цианопиразоло[1,5-а]хинолин-7-ил)-4,4-диметилпентаноата: Смесь дифенилгидрофосфатной соли (*R*)-1-амино-6-(2-

- 15 **(((бензилокси)карбонил)амино)-1-изопропокси-4,4-диметил-1-оксопентан-2-ил)хинолин-1-ия** (0,18 г, 0,245 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл). К полученной смеси добавляли триэтиламин (0,07 г, 0,73 ммоль) и 3-метоксиакрилонитрил (0,06 г, 0,73 ммоль). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов. Смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.

Получение изопропил-(*R*)-2-амино-2-(3-цианопиразоло[1,5-а]хинолин-7-ил)-4,4-диметилпентаноата: Смесь изопропил-(*R*)-2-

- 25 **(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(3-цианопиразоло[1,5-а]хинолин-7-ил)-4,4-диметилпентаноата** (0,096 г, 0,19 ммоль) и ТФК (1 мл) нагревали при 60 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и напрямую использовали на следующей стадии.

Затем получали **соединение 374** способом получения **соединения 220**.

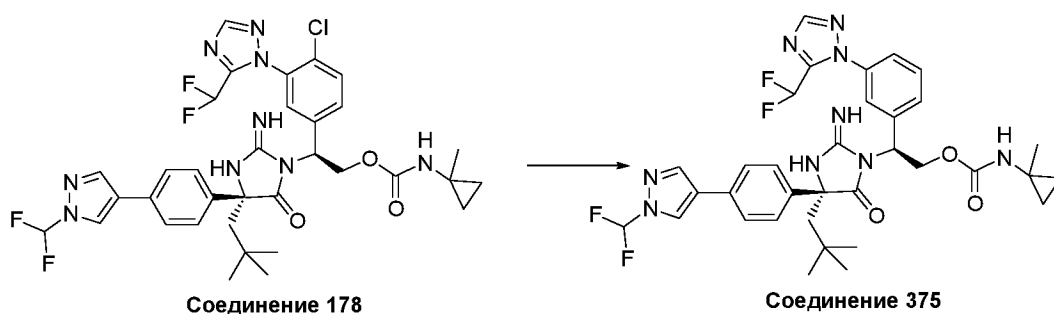
ЖХМС-ИЭР+: расч. для C₃₆H₃₂ClF₅N₁₀O₃: 783. (M+H⁺); найдено: 783,3

- 30 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,04 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,94 - 7,83 (м, 2H), 7,79 (д, *J* = 9,2

Гц, 2H), 7,58 (д, $J = 1,3$ Гц, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,64 (т, $J = 52,3$ Гц, 1H), 5,72 (дд, $J = 9,7, 4,8$ Гц, 1H), 5,16 - 5,04 (м, 1H), 4,72 (дд, $J = 11,5, 4,9$ Гц, 1H), 2,61 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,24 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 1,27 (д, $J = 6,1$ Гц, 2H), 1,09 (с, 2H), 1,03 (с, 9H).

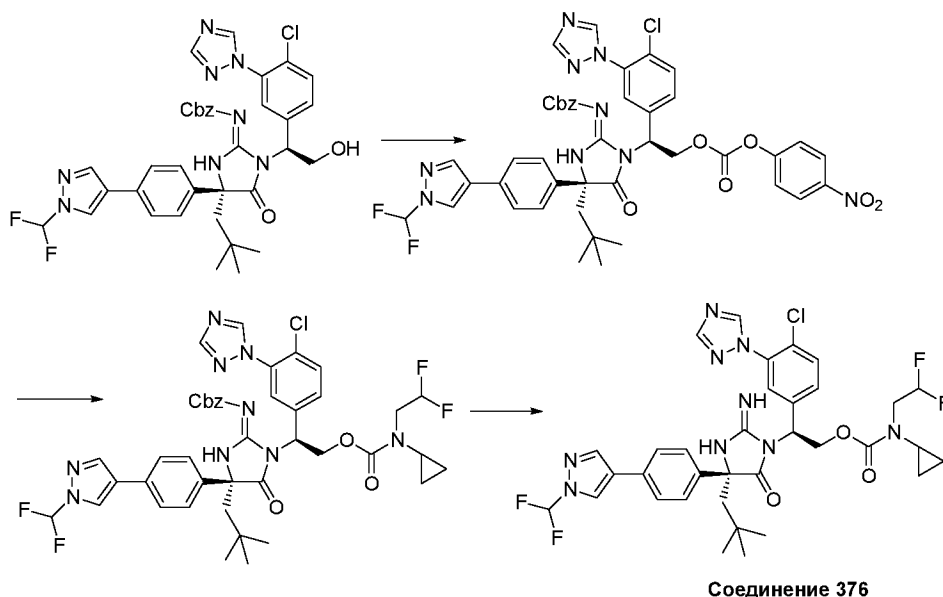
5

Пример 118: Получение соединения 375



Получение соединения **375**: К раствору **соединения 178** (9 мг, 0,01 ммоль) в этаноле (1,0 мл) в атмосфере аргона добавляли оксид платины (IV) (4,9 мг, 0,02 ммоль). Аргон меняли на водород (из баллона с газообразным водородом), используя несколько циклов продувания-нагнетания, и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (MeCN/H₂O + 0,1% ТФК), а затем повторно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH/(CH₂Cl₂/гексаны, 3:1) с получением продукта. ЖХМС-ИЭР+: расч. для C₃₄H₃₇F₄N₉O₃: 696,3 (M+H⁺); найдено: 696,4 (M+H⁺). 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,38 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,71 - 7,23 (м, 9H), 6,81 (т, $J = 52,1$ Гц, 1H), 5,60 - 5,41 (м, 1H), 5,01 (т, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,65 (дд, $J = 11,1, 5,7$ Гц, 1H), 2,31 (д, $J = 14,6$ Гц, 1H), 1,96 (д, $J = 14,6$ Гц, 1H), 1,28 (с, 3H), 0,96 (с, 9H), 0,65 (с, 2H), 0,53 (с, 2H).

Пример 119: Получение соединения 376



Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-

- 5 илиден)карбамата: К раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (130 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4-нитрофенилкарбонхлоридат (54,8 мг, 0,27 ммоль), затем *N,N*-диизопропилэтиламин (0,22 мл, 1,27 ммоль).
- 10 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- Получение (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-
- 15 оксоимидазолидин-1-ил)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этилциклопропил(2,2-дифторэтил)карбамата: К раствору бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (22 мг, 0,02 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли *N*-(2,2-дифторэтил)циклопропанамина гидрохлорид (39,3 мг, 0,25 ммоль) и *N*-этилдиизопропиламин (0,22 мл, 1,25
- 20

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 24 часов.

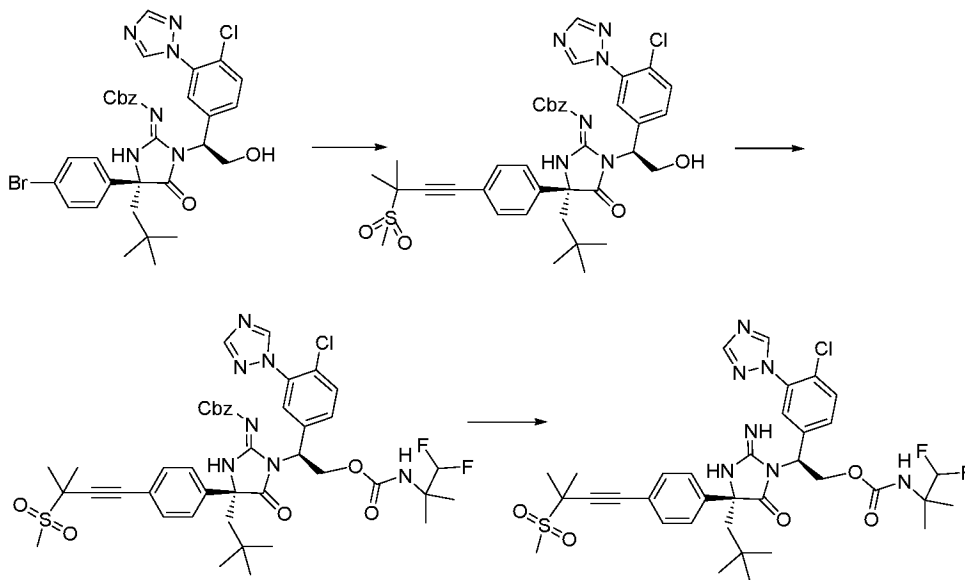
Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной

хроматографией на силикагеле с получением продукта.

Затем получали **соединение 376** способом получения **соединения 244**,

- 5 исходя из (*S*)-2-((*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)имино)-4-(4-(1-
(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-
1-ил)-2-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этилциклопропил(2,2-
дифторэтил)карбамата. ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для C₃₄H₃₆ClF₄N₉O₃: 730,3
(M+H⁺); найдено: 730,0 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,70 (с,
10 1H), 8,47 (с, 1H), 8,08 (д, *J* = 22,2 Гц, 2H), 7,80 – 7,23 (м, 7H), 7,37– 7,32 (м,
1H), 5,99 (с, 1H), 5,28 – 5,05 (м, 1H), 4,84 (с, 1H), 3,84 – 3,37 (м, 2H), 3,17 –
2,77 (м, 2H), 2,99 (т, *J* = 56 Гц, 1H), 2,47 (д, *J* = 15,3 Гц, 1H), *J* = 1,00 (с, 9H),
0,71 (д, *J* = 40,3 Гц, 4H).

15 Пример 120: Получение соединения 377



Соединение 377

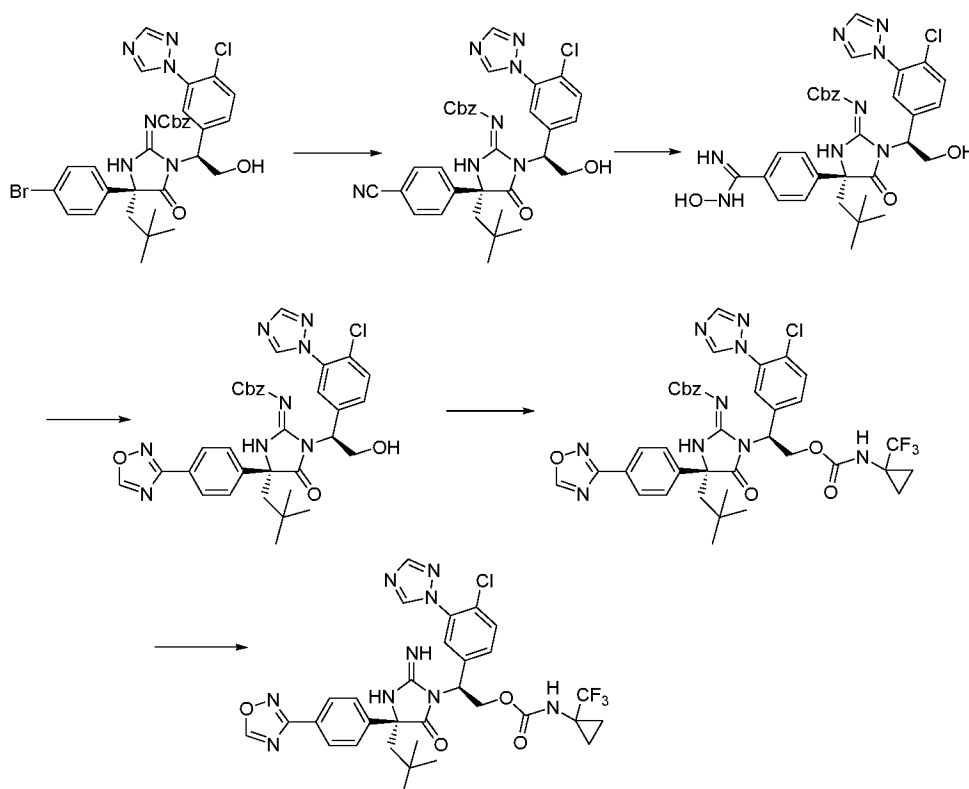
Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-

2-гидроксиэтил)-4-(4-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-

ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: Смесь

- 20 бензил-((*R*)-4-(4-бромфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-

- ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (30 мг, 0,04 ммоль), 3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ина (45 мг, 0,31 ммоль), йодида меди (I) (8,4 мг, 0,04 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (13 мг, 0,088 ммоль) и триэтиламина
- 5 (1,5 мл) перемешивали при 80 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали водой и насыщенным соевым раствором, и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта.
- 10 Затем получали **соединение 377** способом получения **соединения 177**, за исключением того, что использовали 3,3-дифтор-2,2-диметилпропановую кислоту вместо 1-(трифторметил)циклопропан-1-карбоновой кислоты.
- ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{42}ClF_2N_7O_5S$: 746,3 (M+H+); найдено: 747,9 (M+H+). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,71 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,62 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,45 (с, 5H), 7,21 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,13 (т, J = 57,3 Гц, 1H), 5,65 (дд, J = 9,4, 5,1 Гц, 1H), 5,02 (дд, J = 11,5, 9,4 Гц, 1H), 4,67 (дд, J = 11,6, 5,2 Гц, 1H), 3,15 (с, 3H), 2,43 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,16 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,74 (с, 6H), 1,42 – 1,21 (м, 6H), 0,98 (с, 9H).
- 15
- 20 **Пример 121: Получение соединения 378**



Соединение 378

Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-цианофенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: Смесь бензил-((*R*)-4-(4-бромфенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (200 мг, 0,32 ммоль), цианида цинка (152 мг, 1,29 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (56 мг, 0,05 ммоль) в ДМФА (1,6 мл) продували N₂ в течение 5 минут, затем смесь нагревали при 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны) с получением продукта (200 мг, 98%).

Получение бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(*N*-гидроксикарбамимидоил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата: Смесь бензил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-цианофенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (200 мг, 0,32 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (67 мг, 0,96 ммоль) и триэтиламина (0,45 мл,

3 ммоль) в EtOH (4.0 мл) нагревали при 100 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток промывали насыщенным соевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄,
 5 фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта. Получение **этил-((R)-4-(4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: Смесь бензил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(N-гидроксикарбамимидоил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (200 мг, 0,3 ммоль) и триэтилортоформиата (45 мг, 0,30 ммоль) нагревали при 150 °С в течение 20 часов. Затем реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Остаток очищали колоночной
 10 хроматографией на силикагеле (0-100% градиент EtOAc/гексаны) с получением продукта. Получение **этил-((R)-4-(4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: Этил-((R)-4-(4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамат получали способом получения ((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-(4-(1-(дифторметил)-1H-пирозол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата, описанным в **примере 65**, исходя из бензил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтил)-4-(4-(N-гидроксикарбамимидоил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата.
 20
 25
 30

Получение соединения **378**: Смесь этил-((*R*)-4-(4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-1-((*S*)-1-(4-хлор-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)окси)этил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата (120 мг, 0,16 ммоль) и

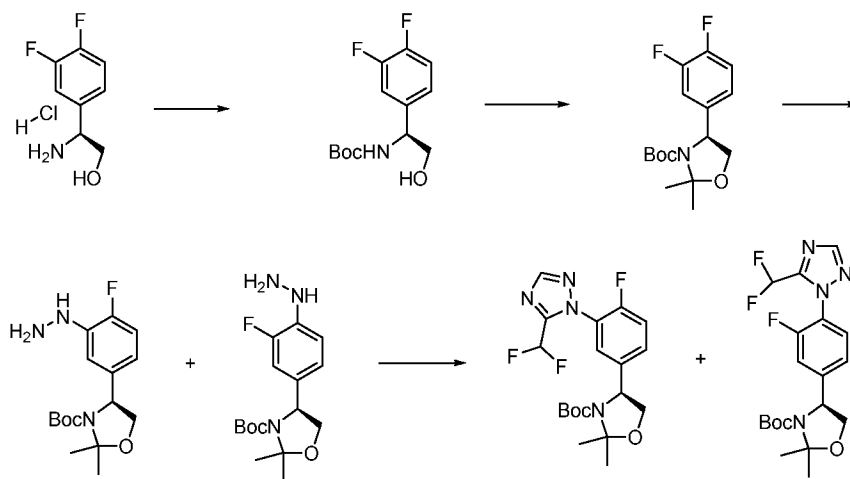
5 бромтриметилсилана (300 мкл, 2,25 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (2 мл) нагревали при 120 °С в течение 30 минут в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали 3% раствором хлорида лития и затем насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали,

10 концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ, используя смесь 10-90% MeCN/вода с содержанием 0,1% ТФК, с получением продукта.

ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для C₃₁H₃₁ClF₃N₉O₄: 686,2 (M+H⁺); найдено: 686,2 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,96 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,30 (д, *J* = 19,3 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (дд, *J* = 27,6, 15,2 Гц, 4H), 7,40 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,13 (д, *J* = 41,1 Гц, 1H), 5,65 (с, 1H), 5,13 (т, *J* = 10,2 Гц, 1H), 4,55 (д, *J* = 12,7 Гц, 1H), 2,37 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 2,33 - 2,13 (м, 1H), 1,68 - 1,57 (м, 2H), 1,07 (т, *J* = 13,6 Гц, 2H), 0,91 (с, 9H).

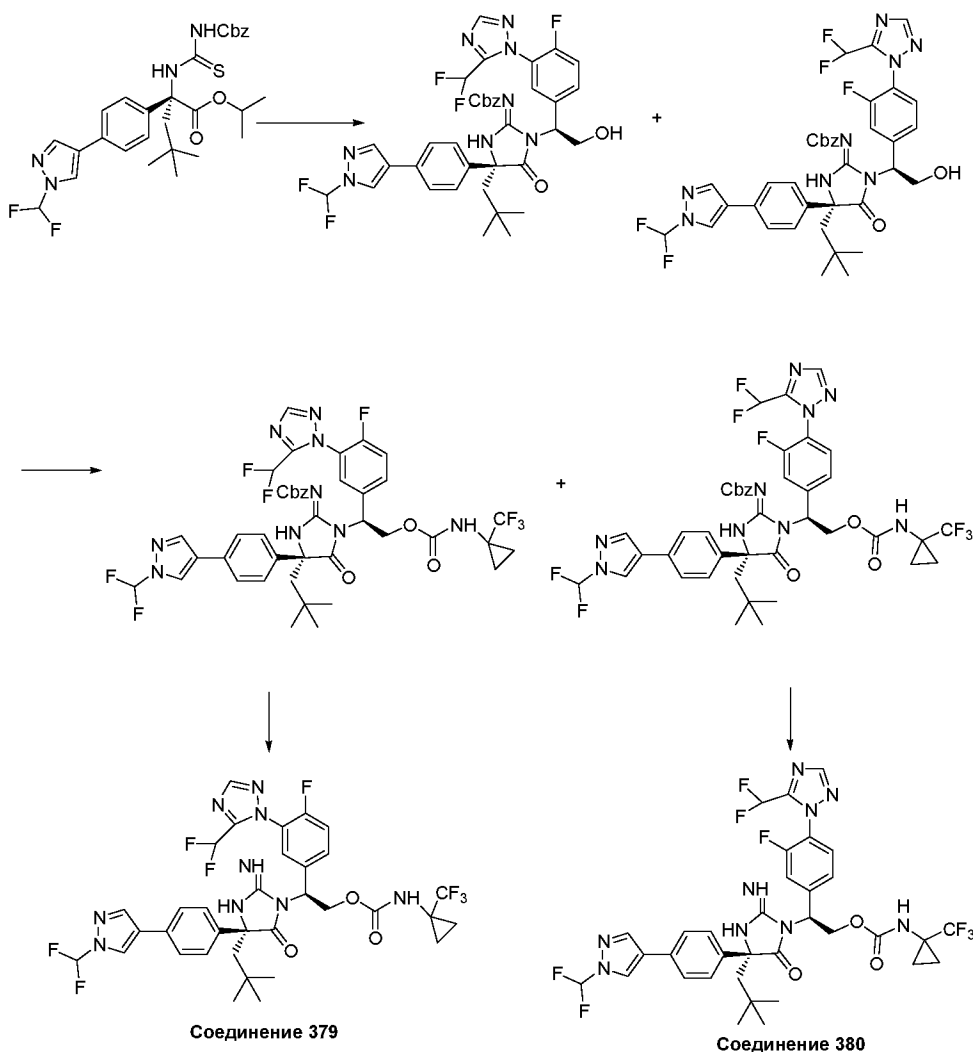
Получение смеси трет-бутил-(*S*)-4-(3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4-фторфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата и трет-бутил-(*S*)-4-(4-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фторфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата

20



Получение смеси трет-бутил-(*S*)-4-(3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4-фторфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата и трет-бутил-(*S*)-4-(4-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фторфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата: Смесь трет-бутил-(*S*)-4-(3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4-фторфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата и трет-бутил-(*S*)-4-(4-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фторфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата получали способом, описанным для получения (*S*)-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола.

Пример 122: Получение соединения 379 и соединения 380



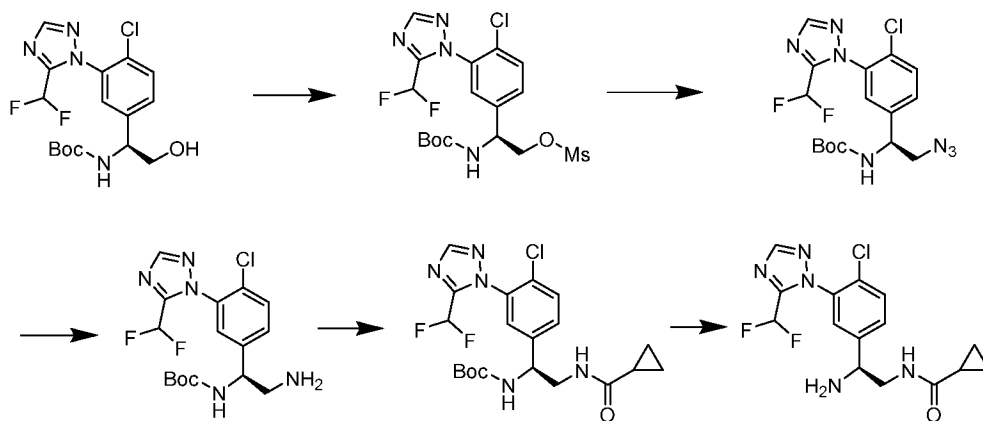
Соединение 379 и **соединение 380** получали таким же образом, как **соединение 177**, исходя из изопропил-*(R)*-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-(1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата, за исключением того, что использовали смесь трет-бутил-*(S)*-4-(3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4-фторфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата и трет-бутил-*(S)*-4-(4-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-3-фторфенил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилата вместо *(S)*-2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1-ола. Два изомера

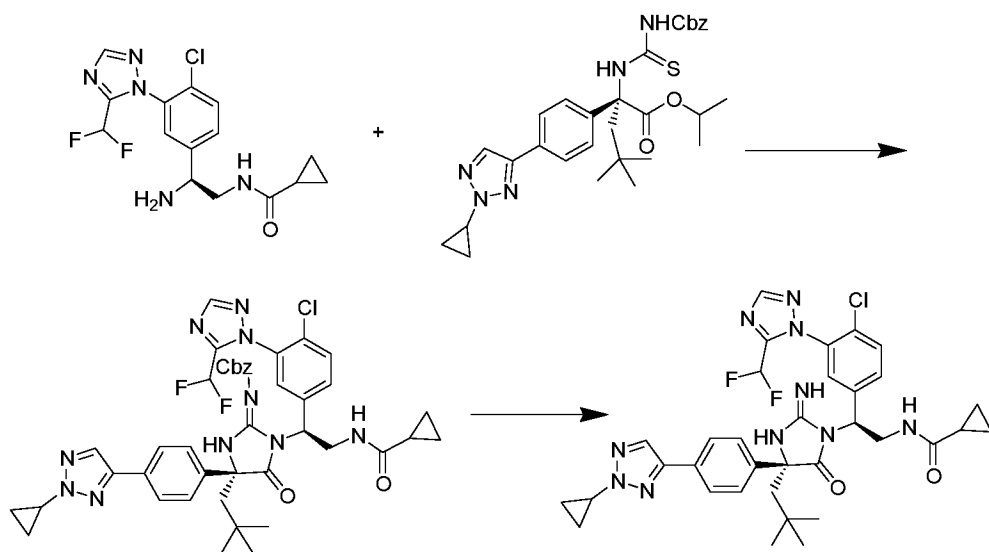
10 разделяли до снятия защитной Cbz-группы. Для **соединения 379**: ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для C₃₄H₃₃F₈N₉O₃: 768,3 (M+H⁺); найдено: 768,4 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,37 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,63 - 7,39 (м, 6H), 7,34 - 7,22 (м, 2H), 6,89 (т, *J* = 52,2 Гц, 1H), 5,61 - 5,37 (м, 1H), 5,11 - 4,99 (м, 1H), 4,70 (дд, *J* = 11,1, 5,9 Гц, 1H), 2,31 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 1,99 (д, *J* = 14,8 Гц, 1H), 1,14 - 1,11 (м, 2H) 1,06 - 1,02 (м, 2H), 0,96 (с, *J* = 9H). Для **соединения 380**: ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для C₃₄H₃₃F₈N₉O₃: 768,3 (M+H⁺); найдено: 768,4 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,38 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,67 - 7,33 (м, 6H), 7,29 (т, *J* = 9,0 Гц, 2H), 6,80 (т, *J* = 52,2 Гц, 1H), 5,50 (дд, *J* = 8,9, 5,8 Гц, 1H), 5,05 (дд, *J* = 11,0, 9,0 Гц, 1H), 4,65 (дд, *J* = 11,1, 5,7 Гц, 1H), 2,30 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 1,95 (д, *J* = 14,7 Гц, 1H), 1,04 (с, 2H), 0,99 - 0,88 (м, 11H).

15

20

Пример 123: Получение соединения 381





Соединение 381

Получение **(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этилметансульфоната**: К раствору трет-бутил-(S)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-гидроксиэтилкарбамата (4,5 г, 11,6 ммоль), Et₃N (1,75 мл, 12,7 ммоль) в ДХМ (35 мл) при 0 °С добавляли метансульфонилхлорид (0,90 мл, 11,6 ммоль). Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и затем нагревали при 40 °С. Через 16 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали насыщенным раствором NH₄Cl и EtOAc. Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали in vacuo с получением продукта.

Получение **трет-бутил-(S)-(2-азидо-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил)карбамата**: (S)-2-((трет-

бутоксикарбонил)амино)-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этилметансульфонат (5,2 г, 11,1 ммоль) и NaN₃ (2,17 г, 33,4 ммоль) объединяли в ДМФА (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 4 часов (примечание: использовали взрывозащитный экран для прикрывания реакционной смеси и достаточную вентиляцию для

- обеспечения минимального повышения давления). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl и EtOAc . Слои разделяли и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc . Объединенные органические слои промывали
- 5 насыщенным солевым раствором, сушили (над сульфатом натрия), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ISCO Gold, колонка 120 г; 0-100% EtOAc /гексаны) с получением продукта (4,0 г, 87%).
- 10 **Получение трет-бутил-(S)-(2-амино-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил)карбамата:** трет-бутил-(S)-(2-азидо-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил)карбамат (0,75 г, 1,81 ммоль) и PPh_3 (0,59 г, 2,27 ммоль) смешивали в ТГФ (10 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 17 часов.
- 15 Реакционную смесь разбавляли EtOAc и обрабатывали 10% водным раствором лимонной кислоты (30 мл). Водный слой выделяли и затем нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO_3 до $\text{pH}=8$. Затем смесь экстрагировали МТБЭ (2x50 мл). Органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия. После выпаривания растворителя из органического слоя
- 20 получали продукт (0,42 г, 60%).
- Получение трет-бутил-(S)-(1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)этил)карбамата:** Раствор трет-бутил-(S)-(2-амино-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил)карбамата (100 мг, 0,26 ммоль),
- 25 циклопропанкарбоновой кислоты (33,3 мг, 0,39 ммоль), EDCI (74 мг, 0,39 ммоль), DMAP (47 мг, 0,39 ммоль) в ДМФА (1 мл) и ДХМ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 3 часа реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc .
- 30 Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым

раствором и концентрировали. Остаток очищали на силкагелевой колонке, элюируя смесью EtOAc/гексаны, с получением продукта (95 мг, 80%).

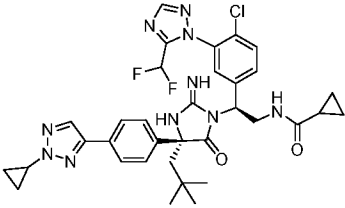
Получение **(S)-N-(2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил)циклопропанкарбоксамида**: К раствору трет-бутил-(S)-(1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)этил)карбамата (100 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (0,3 мл). Через 1 час реакционную смесь концентрировали досуха. Неочищенный материал перегоняли азеотропной перегонкой с толуолом с получением продукта (78 мг, количественный выход).

Получение **бензил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)этил)-4-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамата**: К смеси (S)-N-(2-амино-2-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил)циклопропанкарбоксамида, соли с ТФК (87,5 мг, 0,186 ммоль), и изопропил-(R)-2-(3-((бензилокси)карбонил)тиоуреидо)-2-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-4,4-диметилпентаноата (70 мг, 0,124 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли DIEPA (0,11 мл, 0,62 ммоль) и EDCI (71 мг, 0,37 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем нагревали при 50 °C в течение 17 часов. Затем смесь разбавляли EtOAc и обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали. Остаток очищали на силикагелевой колонке, элюируя градиентом 0-100% EtOAc/гексаны, с получением продукта.

Получение соединения **381**: бензил-((R)-1-((S)-1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-2-(циклопропанкарбоксамидо)этил)-4-(4-(2-циклопропил-2H-1,2,3-триазол-4-

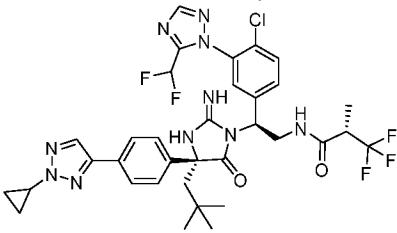
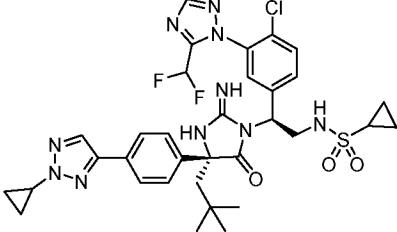
ил)фенил)-4-неопентил-5-оксоимидазолидин-2-илиден)карбамат (86 мг, 0,10 ммоль) растворяли в ТФК (1 мл) и нагревали при 60 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали и перегоняли азеотропной перегонкой с толуолом. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, используя смесь 10-90% MeCN/вода, содержащую 0,1% ТФК, с получением продукта.

Аналогичным образом получали следующие примеры.

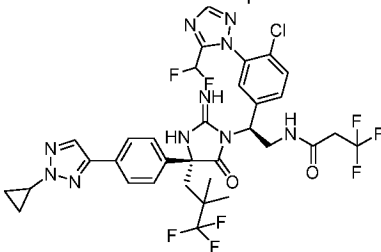
№ соединения	Структуры	Данные о массе	Данные ЯМР
381		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{38}ClF_2N_{10}O_2$: 691,3 (M+H); найдено: 691,2 (M+H)	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,05 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,82 - 7,76 (м, 2H), J = 7,66 - 7,52 (м, 3H), 7,52 - 7,47 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,13 - 6,62 (м, 1H), 5,62 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,30 - 4,15 (м, 1H), 4,11 (тт, J = 7,5, 3,8 Гц, 1H), 3,99 (дт, J = 14,0, 5,2 Гц, 1H), 2,47 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 2,22 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,49 (ддт, J = 15,7, 12,4, 3,6 Гц, 1H), 1,39 - 1,30 (м, 2H), 1,19 - 1,10 (м, 2H), 0,99 (с, 9H), 0,83 - 0,71 (J = м, 5H).
382		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{40}ClF_2N_{10}O_2$: 705,3 (M+H); найдено: 705,4 (M+H)	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,09 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,83 - 7,78 (м, 2H), 7,69 - 7,59 (м, 1H), 7,56 (дд, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,54 - 7,49 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 6,83 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,63 (дд, J = 8,4, 6,1 Гц, 1H), 4,27

		(дд, $J = 14,0, 8,5$ Гц, 1H), 4,11 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 3,94 (дд, $J = 14,0, 6,1$ Гц, 1H), 2,44 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,24 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,38 - 1,32 (м, 2H), 1,19 - 1,11 (м, 4H), 0,98 (с, 9H), 0,59 - 0,44 (м, 2H).
383		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{35}ClF_5N_{10}O_2$: 733,3 (M+H); найдено: 733,3 (M+H) 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,05 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,83 - 7,75 (м, 2H), 7,62 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J = 8,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,53 - 7,43 (м, 2H), 7,33 - 7,19 (м, 1H), 6,80 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,62 (дд, $J = 8,8, 6,1$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J = 14,0, 8,9$ Гц, 1H), 4,11 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 4,02 (дд, $J = 14,0, 6,1$ Гц, 1H), 3,05 (дт, $J = 17,4, 10,8$ Гц, 2H), 2,42 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,27 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,35 (кд, $J = 5,3, 3,8$ Гц, 2H), 1,19 - 1,10 (м, 2H), 0,96 (с, 9H).
384		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{40}ClF_2N_{10}O_2$: 705,3 (M+H); найдено: 705,4 (M+H) 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,10 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,82 - 7,76 (м, 2H), 7,65 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J = 8,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,55 - 7,47 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 6,84 (т, $J = 52,1$ Гц, 1H), 5,63 (дд, $J = 8,7, 6,1$ Гц, 1H), 4,28 (дд, $J =$

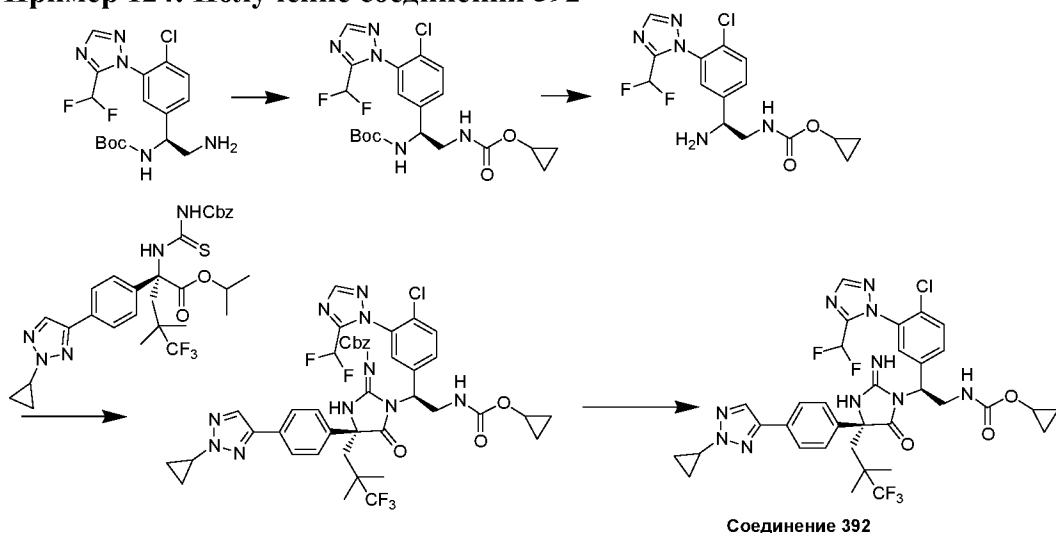
		14,0, 8,9 Гц, 1H), 4,11 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J = 14,0, 6,1$ Гц, 1H), 2,44 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,24 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,34 (тд, $J = 5,1, 4,4, 3,1$ Гц, 2H), 1,18 - 1,10 (м, 2H), 0,96 (с, 9H), 0,85 - 0,70 (м, 1H), 0,47 - 0,36 (м, 2H), 0,05 - 0,04 (м, 2H).
385		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_2$: 747,3 (M+H); найдено: 747,4 (M+H) 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,03 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,80 - 7,76 (м, 2H), 7,61 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J = 8,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,53 - 7,48 (м, 2H), 7,22 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,64 (дд, $J = 9,0, 6,0$ Гц, 1H), 4,29 (дд, $J = 14,0, 9,0$ Гц, 1H), 4,13 - 3,97 (м, 2H), 3,24 - 3,08 (м, 1H), 2,39 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,32 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,39 - 1,30 (м, 2H), 1,27 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,18 - 1,11 (м, 2H), 0,96 (с, 9H).
386		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{35}H_{36}ClF_5N_{10}O_2$: 747,3 (M+H); найдено: 747,4 (M+H) 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,06 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,82 - 7,74 (м, 2H), 7,61 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J = 8,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,53 - 7,46 (м, 2H), 7,28 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,78 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,56 (дд, $J =$

		8,3, 6,4 Гц, 1H), 4,34 (дд, $J = 14,0, 8,4$ Гц, 1H), 4,11 (гептет, $J = 3,8$ Гц, 1H), 4,04 (дд, $J = 14,0, 6,4$ Гц, 1H), 3,20 - 3,03 (м, 1H), 2,43 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 2,28 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,38 - 1,31 (м, 2H), 1,26 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,18 - 1,11 (м, 2H), 0,96 (с, 9H).
387		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{38}ClF_2N_{10}O_3S$: 727,2 (M+H); найдено: 727,3 (M+H) ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,02 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,81 - 7,76 (м, 2H), 7,61 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,55 (ддд, $J = 8,5, 2,3, 0,6$ Гц, 1H), 7,53 - 7,48 (м, 2H), 7,21 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,54 (дд, $J = 10,0, 5,5$ Гц, 1H), 4,21 (дд, $J = 14,5, 10,1$ Гц, 1H), 4,11 (дт, $J = 7,5, 3,7$ Гц, 1H), 3,93 (дд, $J = 14,5, 5,5$ Гц, 1H), 2,63 (тт, $J = 7,5, 5,4$ Гц, 1H), 2,47 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,28 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 1,40 - 1,32 (м, 2H), 1,18 - 1,00 (м, 6H), 0,98 (с, 9H).
388		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{36}ClF_5N_{10}O_2$, 747,3 (M+H); найдено 747,3 (M+H) ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,05 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,84 - 7,76 (м, 2H), 7,64 - 7,47 (м, 4H), 7,26 (с, 1H), 6,79 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,58 - 5,46 (м, 1H), 4,23 (дд, $J = 13,9, 8,6$

		Гц, 1H), 4,11 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 3,94 (дд, $J = 14,0, 6,1$ Гц, 1H), 2,68 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 2,52 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 2,33 (п, $J = 6,9$ Гц, 1H), 1,39 – 1,32 (м, 2H), 1,18 – 1,12 (м, 2H), 1,16 (с, 3H) 1,09 (с, 3H), 1,02 (дд, $J = 6,9, 1,8$ Гц, 6H).	
389	ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_2$, 801,3 (M+H); найдено 801,4 (M+H)		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,02 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,69 (с, 2H), 7,60 – 7,44 (м, 4H), 7,17 (с, 1H), 6,74 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,40 - 5,35 (м, 1H), 4,37 – 4,20 (м, 1H), 4,10 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J = 13,9, 5,9$ Гц, 1H), 3,21 – 3,02 (м, 1H), 2,40 - 2,35 (м, 2H), 1,38 (тдд, $J = 5,2, 4,3, 2,0$ Гц, 2H), 1,24 (д, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,21 – 1,07 (м, 6H), 1,02 (с, 3H).
390	ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{34}H_{33}ClF_8N_{10}O_2$, 801,3 (M+H); найдено 801,4 (M+H)		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,05 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,73-7,69 (м, 2H), 7,63 – 7,46 (м, 4H), 7,25-7,20 (м, 1H), 6,75 (т, $J = 52,1$ Гц, 1H), 5,41-5,38 (м, 1H), 4,20 - 4,15 (м, 1H), 4,10 (тт, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 4,03 (дд, $J = 13,8, 6,3$ Гц, 1H), 3,05 - 2,95 (м, 1H), 2,35 - 2,30 (м, 2H), 1,38 - 1,30 (м, 2H),

			1,27 – 1,07 (м, 8H), 1,04 (с, 3H).
391		ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{33}H_{31}ClF_8N_{10}O_2$, 787,2 (M+H); найдено 787,3 (M+H)	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,84 – 7,75 (м, 2H), 7,65 – 7,48 (м, 4H), 7,22 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,79 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,58 (дд, $J =$ 8,9, 5,9 Гц, 1H), 4,33 (дд, $J = 14,0, 9,0$ Гц, 1H), 4,12 (тт, $J = 7,5,$ 3,8 Гц, 1H), 3,99 (дд, $J = 14,1, 6,0$ Гц, 1H), 3,19 – 2,95 (м, 2H), 2,76 – 2,49 (м, 2H), 1,39 – 1,32 (м, 2H), 1,20 – 1,12 (м, 6H), 1,07 (с, 3H).

Пример 124: Получение соединения 392



- 5 Получение трет-бутилциклопропил-(1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1,2-диил)(S)-дикарбамата:

Циклопропиловый спирт (29,7 мг, 0,511 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл)

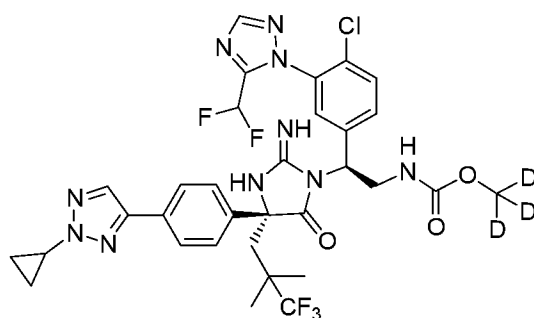
при комнатной температуре. К полученному раствору последовательно добавляли DIEA (0,16 мл, 0,93 ммоль) и CDI (75 мг, 0,46 ммоль) добавляли и перемешивали в течение 25 минут. Добавляли раствор *трет*-бутил-(S)-(2-

5 ил)фенил)этил)карбамата (180 мг, 0,46 ммоль) в ДХМ (2 мл). Через один час добавляли еще одну порцию DIEA (0,16 мл, 0,93 ммоль), циклопропилового спирта (60 мг, 1,0 ммоль) и CDI (75 мг, 0,46 ммоль). Через 17 часов реакционную смесь концентрировали и разделяли остаток между насыщенным водным раствором NaHCO_3 и EtOAc. Органическую фазу
10 отделяли, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 0-100% градиент EtOAc/гексаны, с получением продукта.

Затем получали **соединение 392** таким же способом, как получали **пример 123**. ЖХМС-ИЭР⁺: расч. для $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClF}_5\text{N}_{10}\text{O}_3$, 761,3 (M+H); найдено 761,4 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,84 – 7,75 (м, 2H), 7,65 – 7,48 (м, 4H), 7,22 (с, 1H), 6,79 (т, $J = 52,2$ Гц, 1H), 5,54 (дд, $J = 9,1, 5,7$ Гц, 1H), 4,24 – 4,05 (м, 1H), 3,89 (дт, $J = 14,3, 6,8$ Гц, 1H), 2,72 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 2,51 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 1,39 – 1,32 (м, 2H), 1,17 (с, 3H), 1,16 – 1,12 (м, 2H), 1,10 (с, 3H), 0,70 – 0,55 (м, 5H).

20

Пример 125: Получение соединения 393



Соединение 393

Соединение 393 получали таким же способом, который использовали для получения **соединения 392**, за исключением того, что использовали CD_3OH
25 для получения трет-бутил-(метил-d₃)(1-(4-хлор-3-(5-(дифторметил)-1H-

1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этан-1,2-диил)-(S)-дикарбамата. ЖХМС-ИЭР+: расч. для $C_{32}H_{29}D_3ClF_5N_{10}O_3$, 738,3 (M+H⁺); найдено 738,5 (M+H⁺). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,04 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,82 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,64 – 7,47 (м, 4H), 7,23 (с, 1H), 6,80 (т, J = 52,2 Гц, 1H), 5,61 – 5,50 (м, 1H), 4,19-4,15 (м, 1H), 4,15-4,09 (м, 1H), 3,89 (дд, J = 14,3, 5,8 Гц, 1H), 2,75 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 2,54 (д, J = 15,5 Гц, 1H), 1,38 – 1,33 (м, 2H), 1,18 (с, 3H), 1,19 – 1,12 (м, 2H), 1,10 (с, 3H).

2. Биологические анализы

10 Анализ ВИЧ в клетках МТ-4.

Соединения испытывали в 384-луночном аналитическом формате высокой производительности на их способность ингибировать репликацию ВИЧ-1 (ПВ) в клетках МТ-4. Соединения серийно разбавляли (1:3) в ДМСО на 384-луночных полипропиленовых планшетах и дополнительно

15 разбавляли в 200 раз в полной среде RPMI (10% FBS, 1% P/S) с помощью дозатора Biotek Micro Flow и акустического дозатора Agilent ECHO. Каждый планшет содержал до 8 экспериментальных соединений с отрицательным (без контрольного лекарственного соединения) и 5 мкМ AZT

положительным контрольными образцами. Клетки МТ-4 предварительно

20 инфицировали, используя 10 мкл RPMI (инфицировали плацебо) или свежий, разбавленный 1:250 раствор ВИЧ-1 (ПВ), полученный из концентрированного исходного раствора вируса. Инфицированные и не инфицированные клетки МТ-4 дополнительно разбавляли в полной среде RPMI и добавляли в каждую пластину с помощью дозатора Micro Flow.

25 Через 5 дней инкубации в увлажненном инкубаторе с контролируемой температурой (37 °C) в аналитические планшеты добавляли Cell Titer Glo (Promega) для количественного определения содержания люциферазы. Значения EC₅₀ и CC₅₀ определяли как концентрацию соединения, которая вызывает 50% снижение сигнала люминесценции, и рассчитывали с

30 помощью сигмоидальной модели зависимости ответа от дозы для подбора кривых. Данные для некоторых соединений представлены ниже в таблице 1.

Противовирусный анализ ВИЧ с высоким разрешением в клетках МТ-4

Протокол анализа был таким же, как описано для противовирусного анализа в клетках МТ-4, со следующими изменениями: каждое

- 5 лекарственное соединение испытывали в 2 сериях по четыре повтора с различными исходными концентрациями для каждой серии, и на планшете выполняли 19 1,5-кратных разбавлений. В результате строили кривую ингибирования по 40 точкам данных для каждого соединения. Данные анализировали и определяли коэффициенты Хилла в программе Graph Pad
- 10 Prism (Сан-Диего, штат Калифорния). Значения EC_{95} определяли по формуле $EC_{95} = (19)^{1/\text{коэф. Хилла}} \times EC_{50}$. Для некоторых соединений определяли значения HD , и они представлены ниже в таблице 1 в качестве иллюстративного примера.

15 Протокол микросомальной стабильности печени

Экспериментальные соединения и одно контрольное соединение (верапамил) испытывали для 3 различных видов в двух повторениях.

Общие условия:

- 20 Концентрация экспериментального соединения: 1 мкМ; концентрация белка: 0,5 мг/мл (для микросом печени собак, крыс и человека); кофактор: Раствор для системы регенерации НАДФН (NRS); временные точки: 2, 12, 25, 45 и 65 минут.

Состав реакционной смеси (в каждой инкубационной лунке):

- 25 5 мкл соединения (50 мкМ исходный раствор, 50:50 ACN:H₂O)
- 25 мкл раствора NRS
6,25 мкл 20 мг/мл раствора микросом печени
213,75 мкл 100 мМ раствора KPO₄, pH 7,4
- 30 -----
250 мкл общий объем

При температуре инкубации 37 °С реакцию начинали с добавления системы регенерации НАДФН, в каждый момент времени брали 25 мкл реакционной смеси и добавляли на планшет с 225 мкл раствора для гашения реакции (50% MeOH, 25% ACN, 25% H₂O и 200 нМ лабеталола в качестве внутреннего стандарта). После встряхивания планшетов на вортексе их центрифугировали 30 минут для удаления белков. Примерно 100 мкл надосадочного раствора переносили на новый планшет и разбавляли, используя 150 мкл воды. Примерно 20 мкл смеси вводили в систему ЖХ/МС/МС для наблюдения реакции на соединение. Измеренное *in vitro* значение *t*_{1/2} использовали для расчета значений Клинта.

Период полувыведения атазанавира и дарунавира, измеренный в данном анализе с использованием микросом печени человека, составил 26-107 мин. и 16-32 мин., соответственно. Следующие соединения имели значение ≥ 395 мин.: соединения 17, 20, 34, 72, 78, 89, 91, 97, 105, 110, 129, 131, 134, 135, 146, 152, 153, 154, 155, 160, 163, 179, 182, 194, 195, 217, 223, 224, 236, 242, 270, 278, 289, 290, 291, 295, 303, 308, 311, 312, 317, 331, 336, 339, 344, 345, 350, 351, 352, 359, 360, 361, 363, 372, 380, 387, 389, 391 и 392.

Активность в отношении ингибирования фермента протеазы (PI) ВИЧ

Ингибирующую эффективность против протеазы ВИЧ измеряли с использованием ферментативного анализа с флуорогенным считыванием. В реакционный буфер, содержащий 100 мМ ацетата аммония при pH 5,3, 100 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТК, 1 мМ DTT, 0,25 мг/мл BSA и 1% ДМСО добавляли 10 нМ рекомбинантной протеазы ВИЧ (концентрация относительно белкового мономера) и экспериментальное соединение в одной из нескольких концентраций. По истечении 10-минутного периода предварительной инкубации инициировали ферментативную реакцию, добавляя флуорогенный субстрат (2-аминобензоил)Thr-Ile-Nle-(*p*-нитро)Phe-Gln-Arg (Bachem) (SEQ ID NO: 1) до конечной концентрации 40 мкМ. Общий объем аналитического раствора составил 100 мкл. Степень протекания реакции измеряли через 10 минут на планшет-ридере Tecan

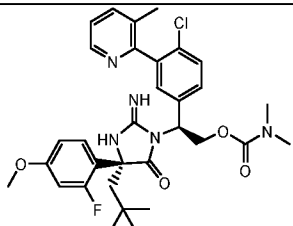
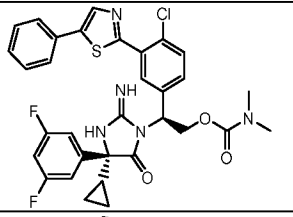
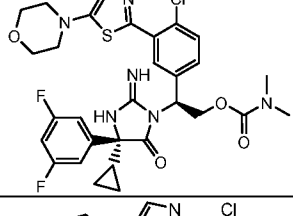
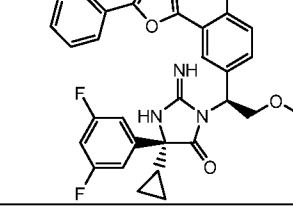
Infinite M1000, используя длину волны возбуждения 320 нм и длину волны обнаружения 420 нм. Углы наклона на кривых хода реакции представляли собой меру скоростей реакций. Скорости реакций наносили на график как функцию от концентрации ингибитора, и сглаживали данные по

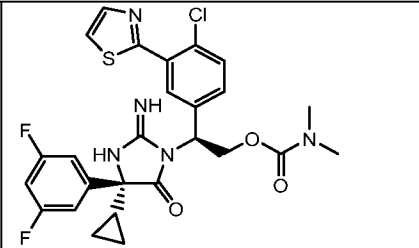
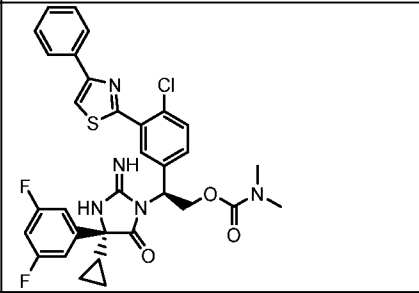
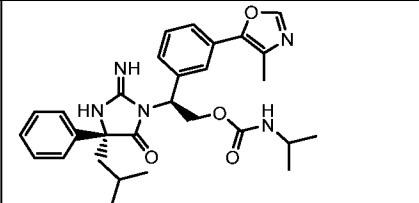
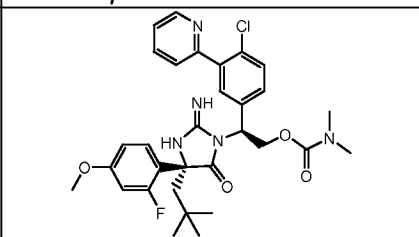
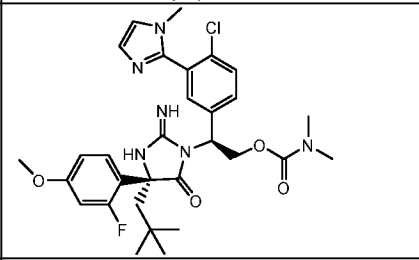
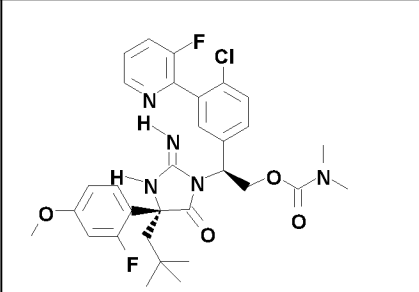
5 четырехпараметрической логистической кривой, используя программное обеспечение Graphpad PRISM, с получением значений IC_{50} . Данные для некоторых соединений представлены ниже в таблице 1.

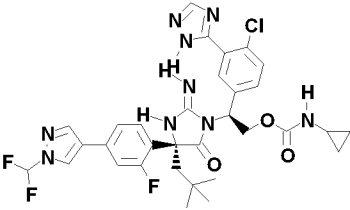
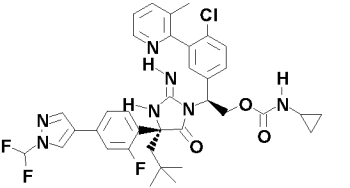
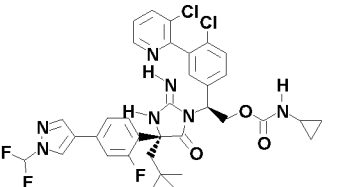
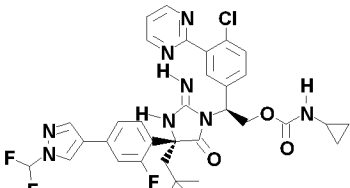
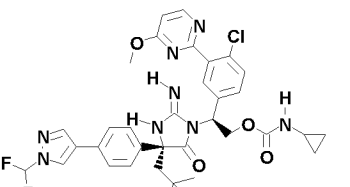
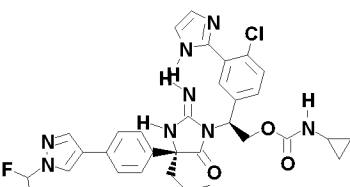
Скрининг соединений проводили в соответствии с биологическими

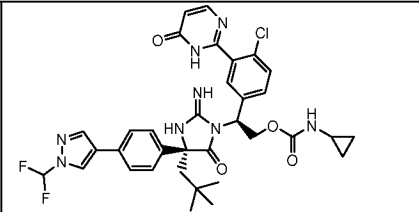
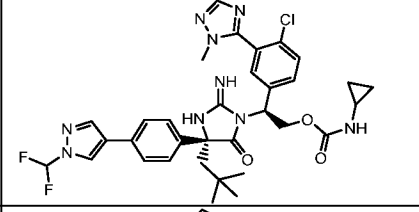
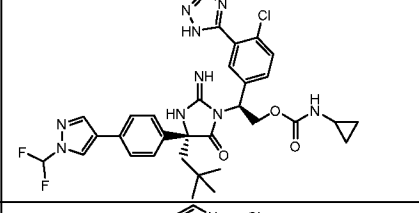
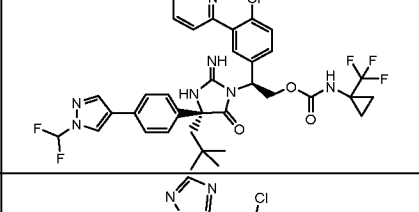
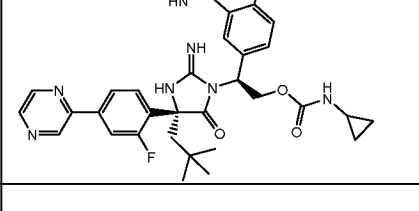
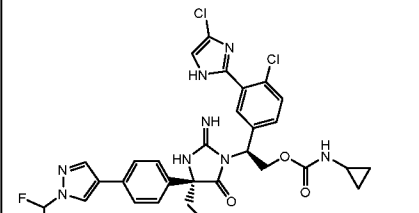
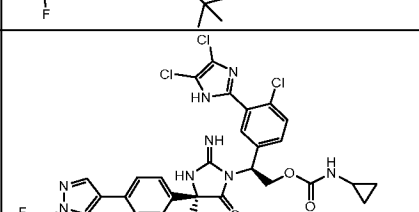
10 анализами. Активность указана в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1:

№ СОЕДИНЕНИЯ	СТРУКТУРА	IC_{50} PI ВИЧ (нМ)	EC_{50} MT4 (нМ)
1		2,8	64,573
2		276,5	3004,3
3		640,9	5714,3
4		436,5	3620,3

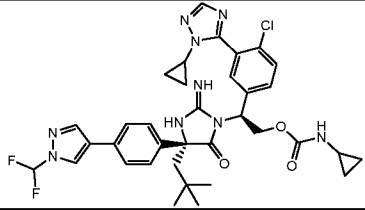
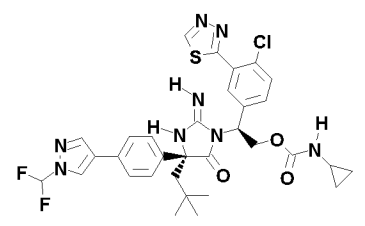
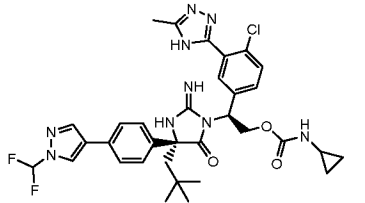
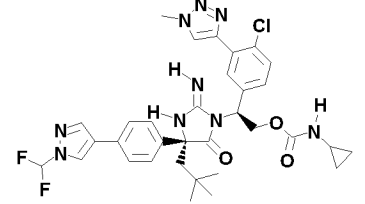
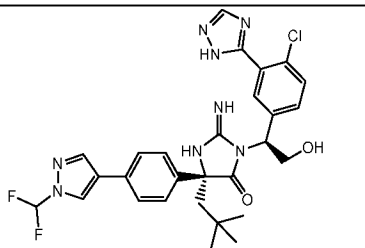
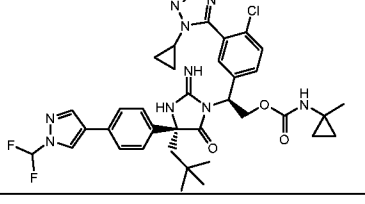
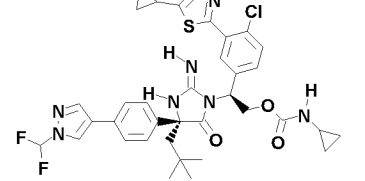
5		2139,4	5714,3
6		8971,1	5714,3
7		894,4	57143
8		3,6	277,33
9		226,6	1690,4
10		1,7	91,926

11		2,3	35,514
12		1,7	22,227
13		11,8	310,07
14		3,1	68,587
15		4,3	229,6
16		2,1	11,411

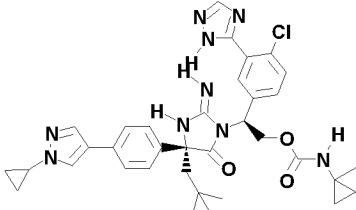
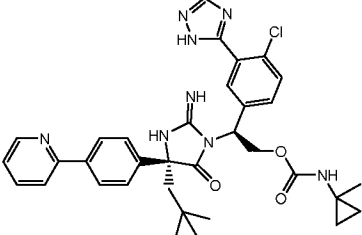
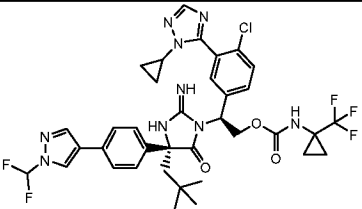
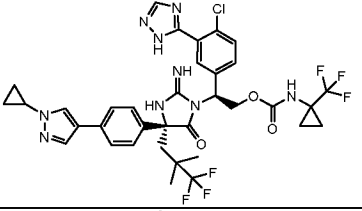
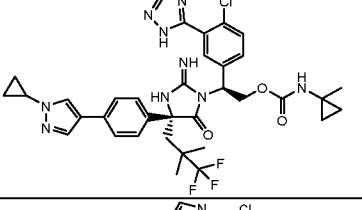
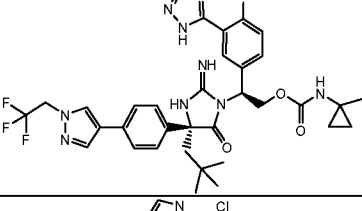
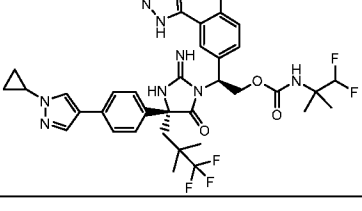
17		1,7	556,33
18		1,7	9,56
19		1,8	49,945
20		3,4	76,709
21		2,2	63,756
22		4,6	
23		7,4	70,351

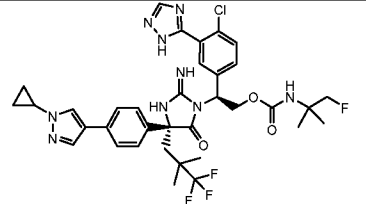
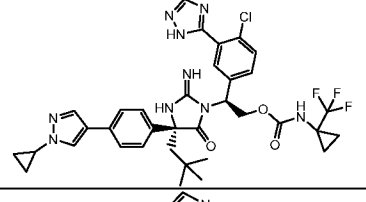
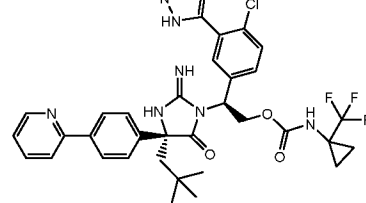
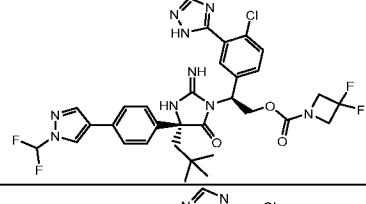
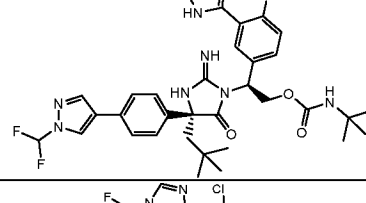
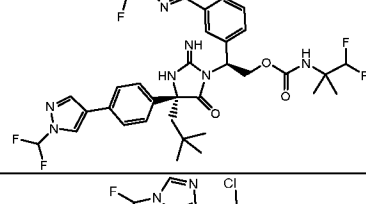
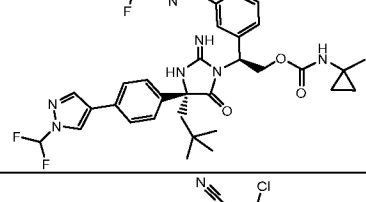
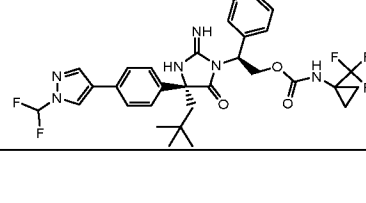
24		1,7	68,172
25		2,0	52,704
26		3,1	101,5
27		1,8	80,431
28		1,7	91,697
29		6,4	228,46
30		3,3	120,2

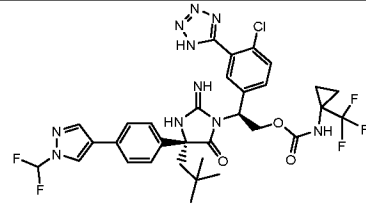
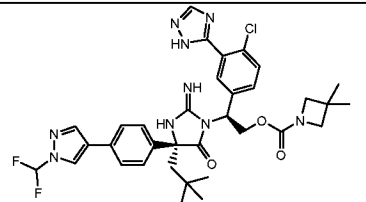
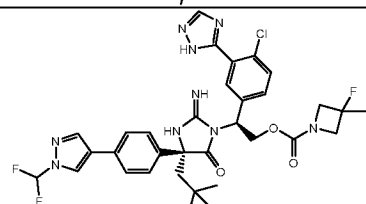
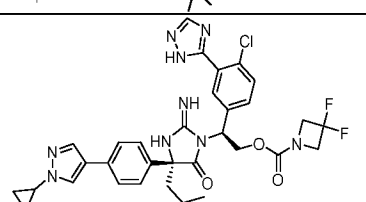
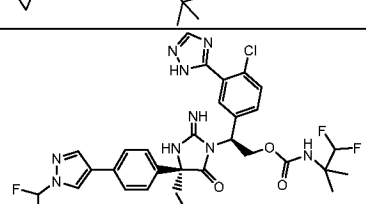
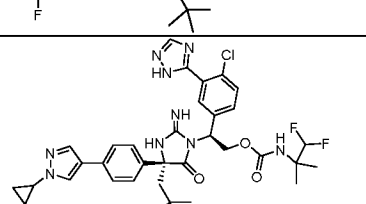
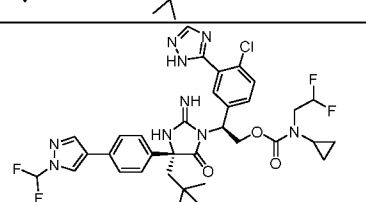
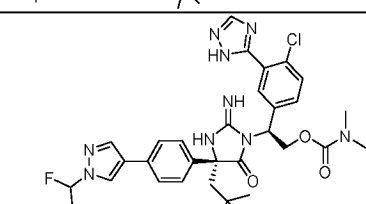
31		1,7	50,96
32		1,7	69,177
33		1,8	37,162
34		3,4	38,727
35		4,1	98,1
36		1,7	89,3
37		15,3	218,97

38		1,7	9,829
39		1,7	29,779
40		2,3	84,148
41		1,8	18,075
42		3,5	102,68
43		1,7	8,178
44		2,9	246,47

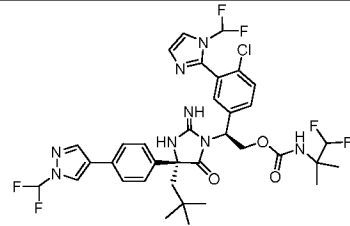
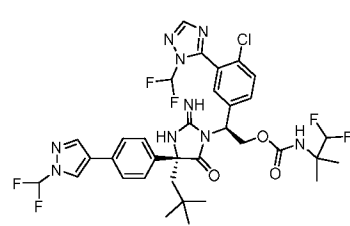
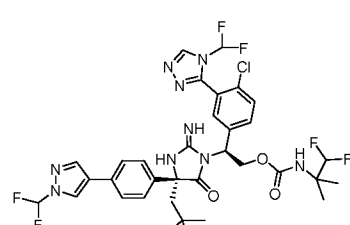
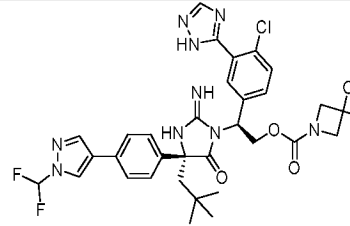
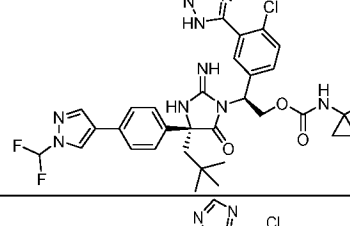
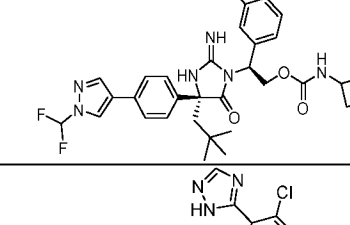
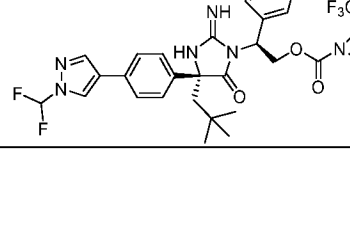
45		1,7	31,722
46		10,7	37,627
47		3,5	60,914
48		10,5	80,001
49		1,7	68,123
50		27,7	27,652

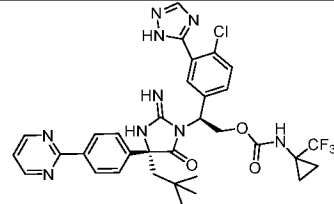
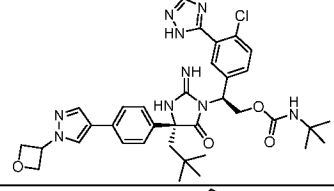
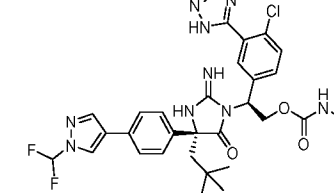
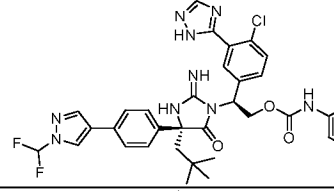
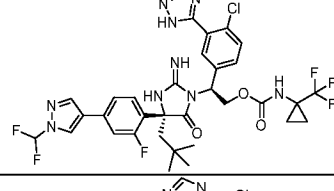
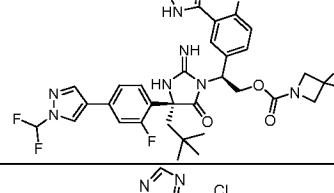
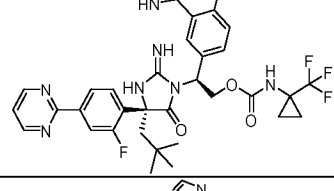
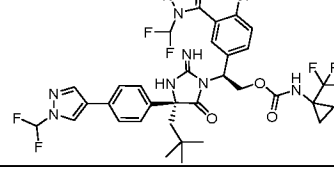
51		33,6	33,594
52		41,9	41,931
53		16,2	16,222
54		83,2	83,226
55		50,4	50,4
56		62,9	62,919
57		37,2	37,237

58		35,4	35,376
59		31,6	31,554
60		2,8	28,497
67		2,0	20,825
68		2,2	21,609
69		2,6	32,568
70		5,1	29,399
71		40,4	323,93

72		59,2	5714,3
75		2,0	30,478
76		2,2	34,827
77		2,2	38,942
78		3,1	74,865
79		3,2	64,485
80		3,2	28,822
81		1,8	31,554

82		2,2	180,16
83		2,2	33,356
84		2,0	1053
85		1,7	112,2
86		2,0	35,407
87		1,8	38,484
88		2,0	24,265
89		3,0	34,369

			
90		2,0	12,208
91		23,8	200,45
92		1,9	112,63
93		3,0	104,73
94		1,8	341,45
95		2,8	30,408

105		2,0	36,676
106		2,3	100,91
107		2,9	49,098
108		3,5	85,78
110		2,8	96,036
111		2,0	40,397
112		3,4	40,401
113		2,1	7,751

114		2,5	40,582
115		2,4	11,729
116		2,7	42,627
117		2,1	6,812
118		3,1	16,367
119		2,4	10,311
120		2,9	27,759
121		2,7	21,045

122		3,5	25,405
123		5,9	28,13
124		6,9	65,302
125		2,8	12,012
126		11,6	242,17
127		3,7	27,544
128		13,7	85,01
129		4,8	27,31

130		5,4	18,656
131		2,8	20,8
132		3,2	48,038
133		3,6	35,051
134		3,5	18,503
135		2,8	13,593
136		2,7	7,906
137		2,3	19,533

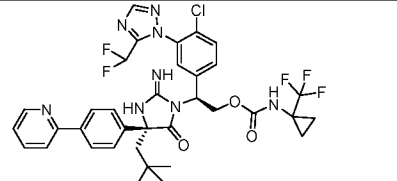
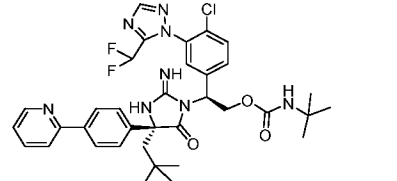
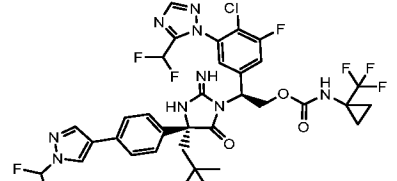
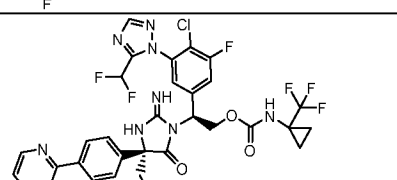
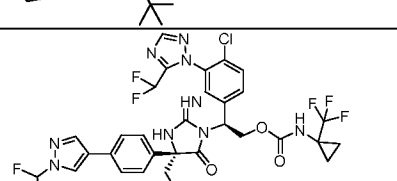
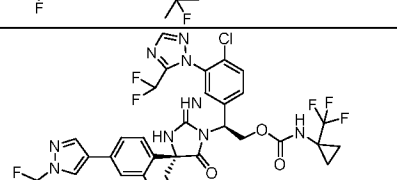
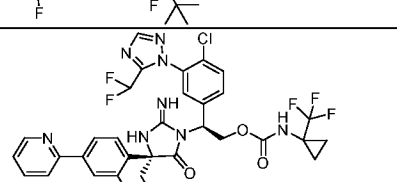
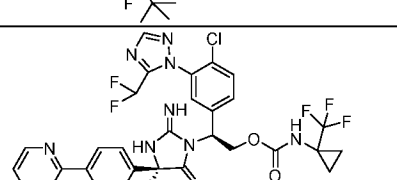
138		2,5	11,528
139		3,6	28,073
140		3,2	265,53
141		3,7	1023,1
142		2,1	10,102
143		2,3	9,593
144		2,1	7,924
145		7,9	228,1

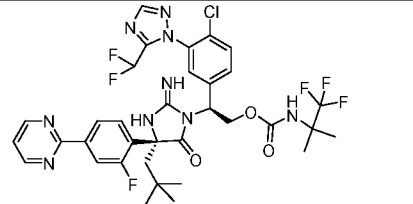
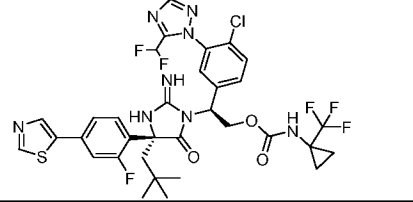
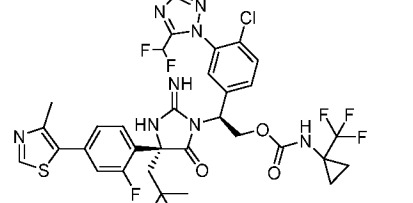
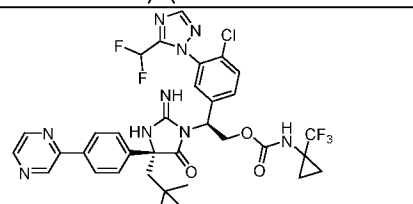
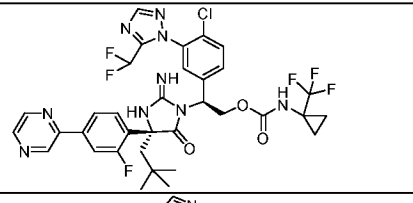
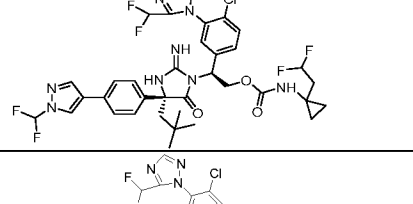
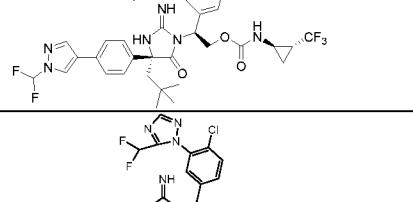
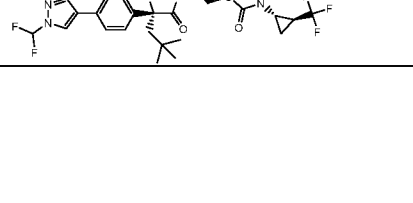
146		3,5	10,319
147		2,3	7,929
148		1,7	13,832
149		2,6	11,936
150		2,7	9,92
151		1,8	7,552
152		2,4	12,976
153		2,1	14,014

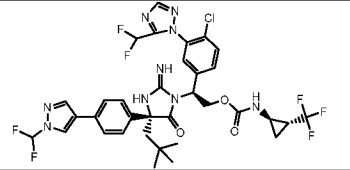
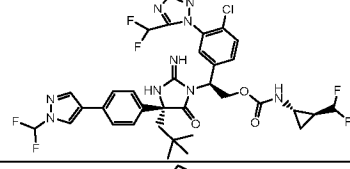
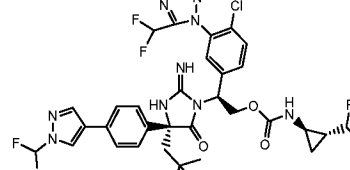
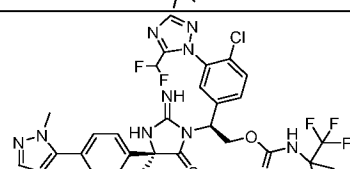
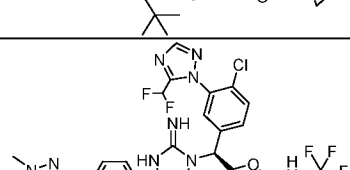
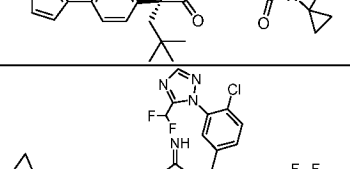
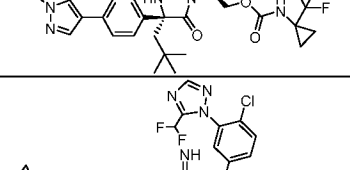
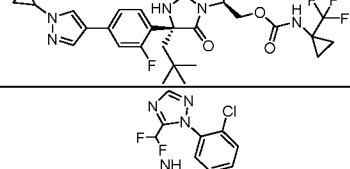
154		3,9	19,732
155		2,0	9,87
156		2,7	11,051
157		2,4	7,641
159		2,8	10,926
160		3,4	12,575
161		4,4	14,272

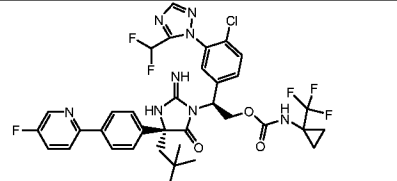
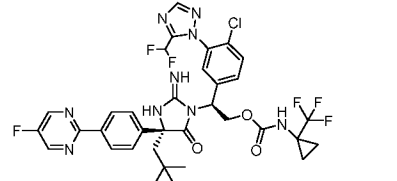
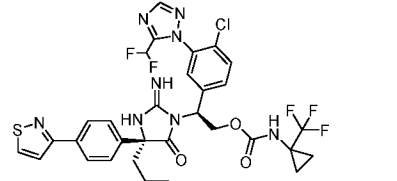
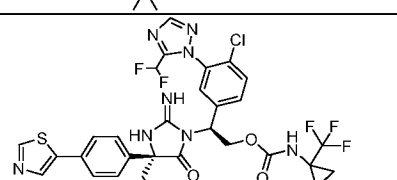
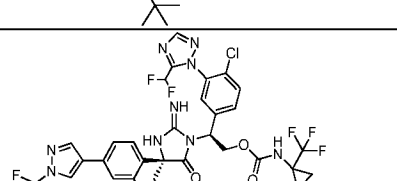
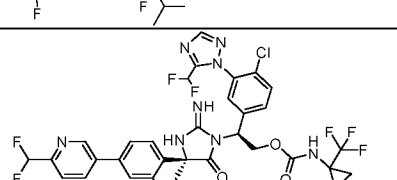
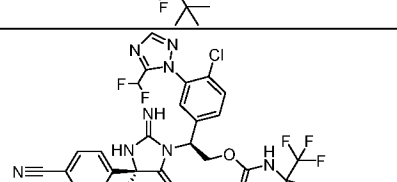
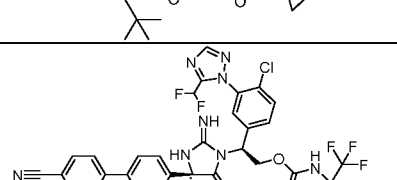
162		4,4	20,977
163		2,5	9,061
164		2,6	16,521
177		1,9	9,813
178		1,9	9,995
179		2,3	9,367
180		2,6	23,665
181		3,2	28,956

182		2,0	12,044
183		2,0	12,002
184		2,0	9,928
185		1,8	12,64
186		10,2	80,195
187		2,2	11,591
188		2,2	9,904
189		2,0	9,12

190		2,6	22,568
191		2,3	9,69
192		3,4	61,926
193		4,5	88,272
194		2,3	14,819
195		2,5	10,503
196		2,5	12,708
197		2,3	11,166

198		2,1	11,529
199		2,2	7,596
200		2,8	26,166
201		9,3	9,263
202		8,7	8,67
203		8,8	8,786
204		9,3	9,261
330		22,2	22,182

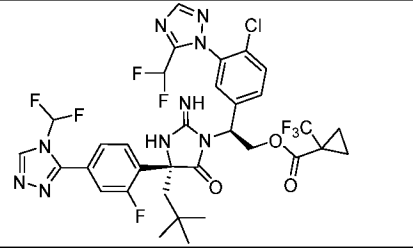
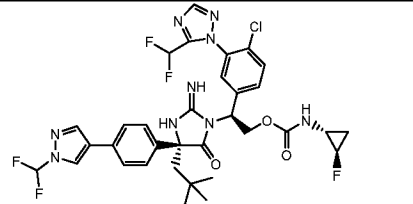
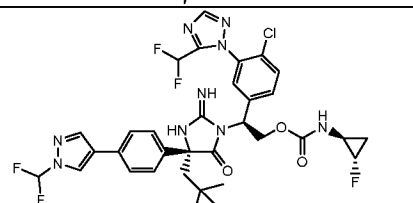
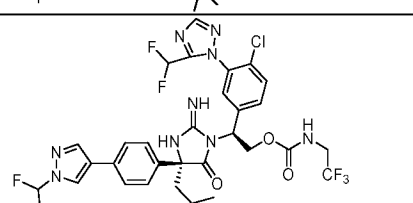
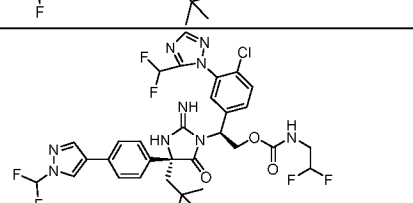
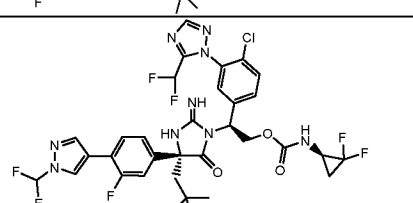
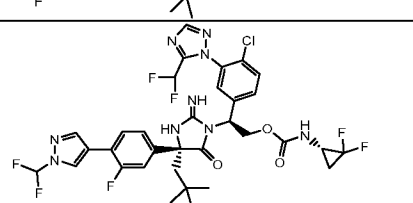
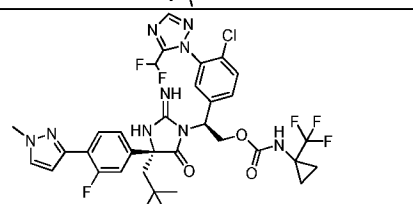
331		2,7	16,447
332		3,6	12,255
333		2,7	10,507
205		2,5	20,179
206		2,1	6,737
207		2,2	13,931
209		2,6	14,716
210		2,5	6,941

274		2,9	11,125
275		2,0	12,839
276		4,9	12,503
277		3,0	6,991
278		2,5	23,618
279		3,4	23,544
280		3,3	20,68
281		1,7	22,22

282		3,7	62,021
283		5,8	113,43
326		2,8	52,935
327		3,8	30,749
284		4,2	11,366
328		3,1	22,435
329		2,9	23,02
211		2,5	10,822

334		2,4	8,978
335		2,1	5,594
212	 or 	2,8	11,884
213	 or 	3,0	25,525
214		3,0	11,482

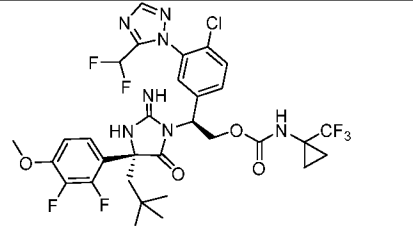
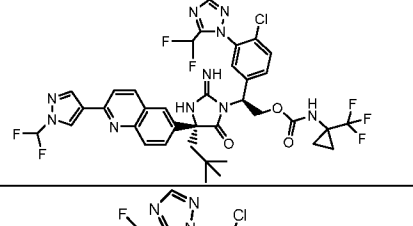
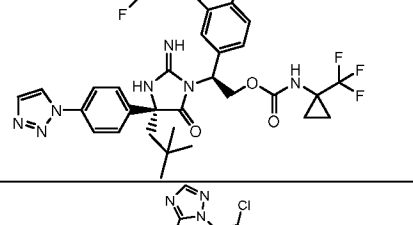
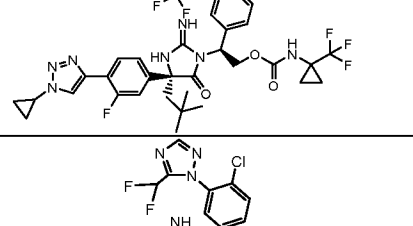
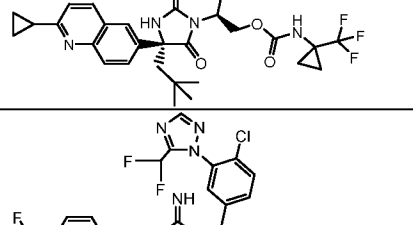
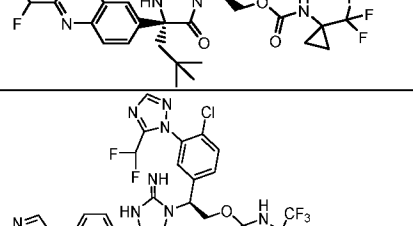
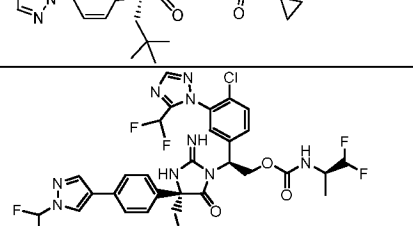
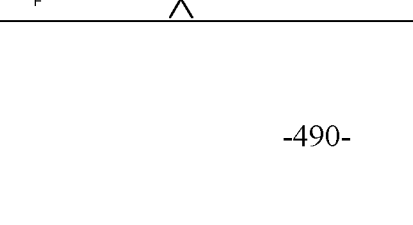
285		5,3	16,751
215		3,3	18,454
336		3,1	74,7
216		2,9	9,74
286		2,4	9,611
287		2,1	7,548
288		2,0	6,069

217		5,0	76,711
337		2,1	9,751
338		2,0	9,941
218		2,3	9,886
219		2,2	8,801
339		1,8	9,092
340		1,7	6,674
289		1,7	8,255

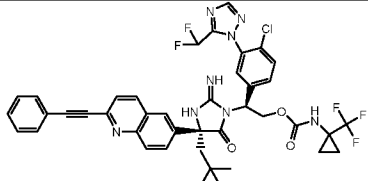
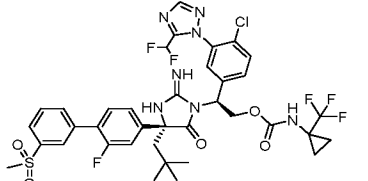
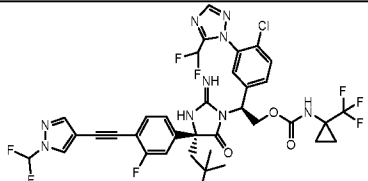
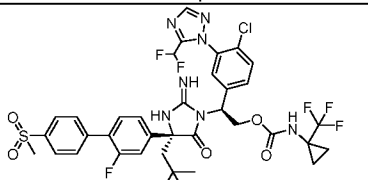
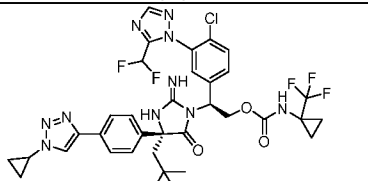
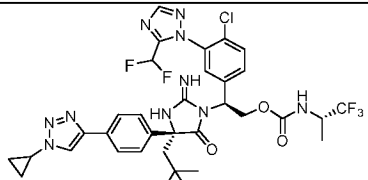
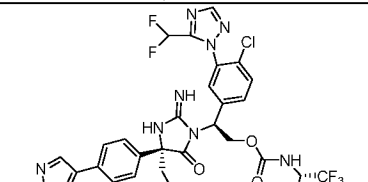
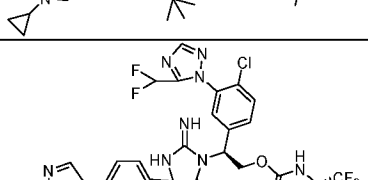
290		3,2	11,647
291		3,2	11,751
292		2,0	14,223
293		3,4	10,5
341		3,2	8,538
342		3,0	8,921
294		2,8	8,739
295		2,8	7,33

300		2,9	12,52
302		2,8	18,137
303			11,173
306			10,915
307		3,2	12,65
308		3,2	16,344
223		3,3	13,13
224		3,9	19,538

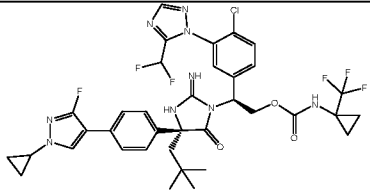
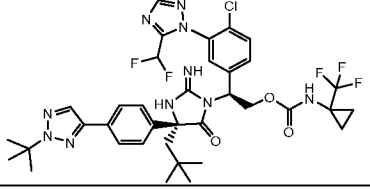
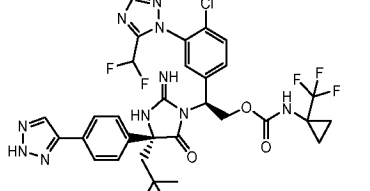
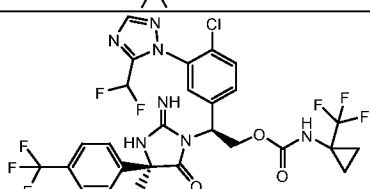
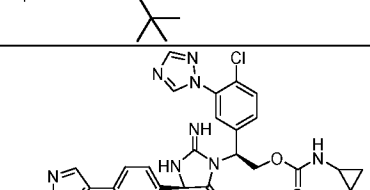
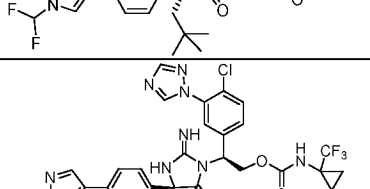
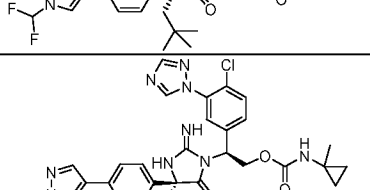
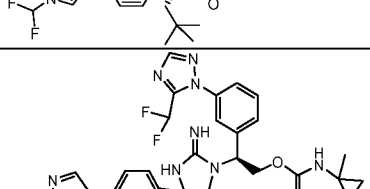
225		2,8	17,417
309		3,4	13,367
348		4,7	7,458
226		4,4	10,558
349		3,2	36,043
310		3,9	20,251
311		3,3	7,013
227		4,2	25,408

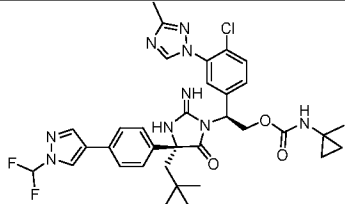
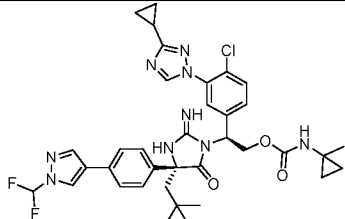
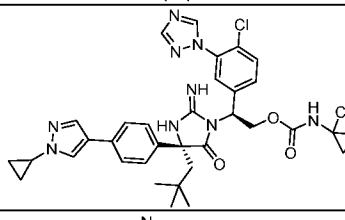
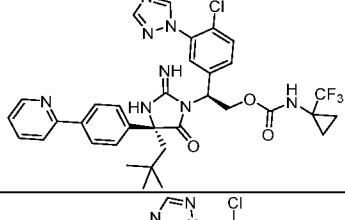
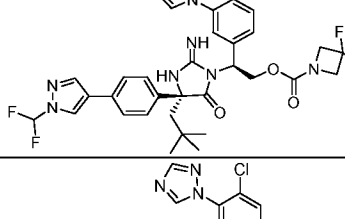
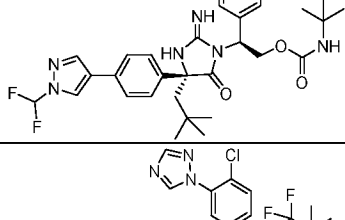
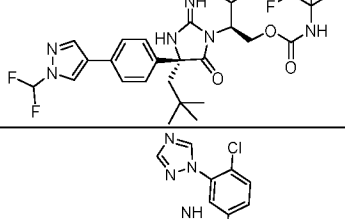
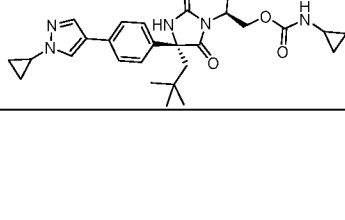
228		4,8	14,313
350		3,2	8,902
351		2,4	17,867
352		2,8	10,911
353		2,4	8,594
354		2,4	5,057
229		3,5	27,626
343		3,3	17,022

344		2,9	12,061
355		3,2	24,641
356		2,5	19,493
357		2,5	10,575
358		4,4	76,2
230		2,1	7,623
359		3,1	424,08
231		2,2	12,197

360		3,6	79,869
312		2,7	27,755
361		6,4	81,987
313		2,5	19,502
232		2,9	18,175
233		2,6	13,617
234		2,2	9,276
314		2,5	8,191

315		2,8	9,966
362		3,0	36,359
363		2,2	11,69
364		2,8	21,588
365		6,5	142,87
367		2,5	18,967
316		2,4	13,335
317		5,8	99,058

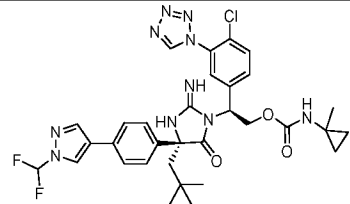
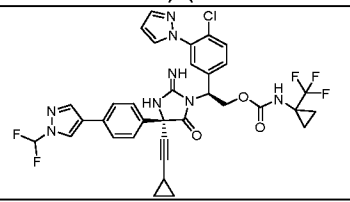
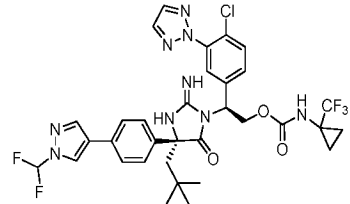
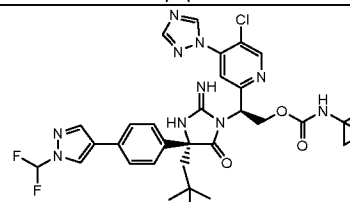
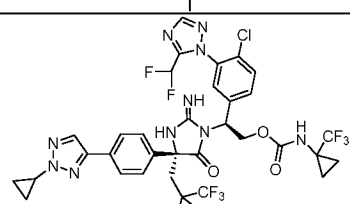
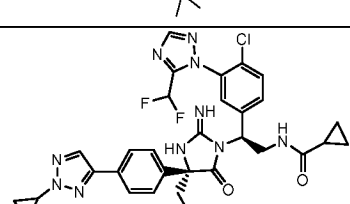
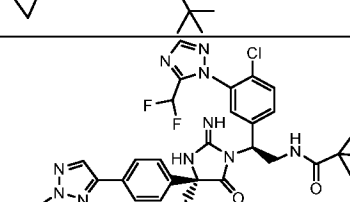
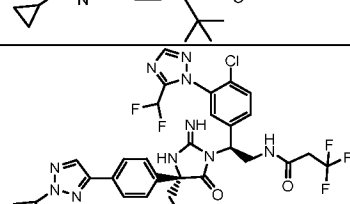
318		2,4	13,225
371		2,8	26,671
372		2,6	47,302
373		5,9	49,748
235		1,7	9,611
236		1,9	10,558
237		2,1	8,793
375		7,5	30,773

238		15,7	156,23
239		48,0	604,2
319		2,7	17,78
320		5,4	22,538
240		1,7	5,058
241		1,7	8,362
242		1,9	6,832
243		2,1	9,109

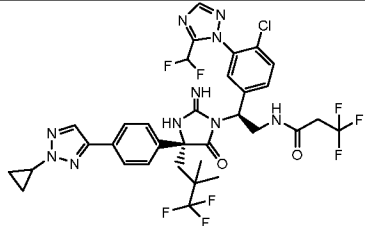
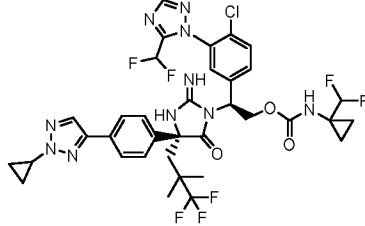
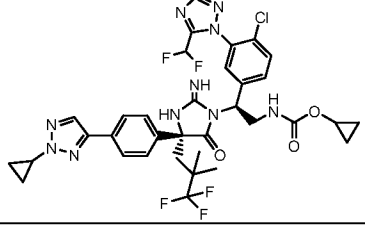
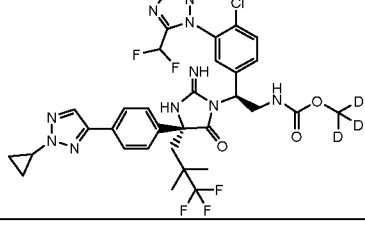
244		2,6	7,656
245		23,5	239,46
246		16,4	84,263
247		2,3	7,514
248		7,0	70,254
376		2,3	11,991
249		3,8	325,01
250		3,0	29,8

377		4,7	90,729
321		2,6	20,804
251		3,2	85,707
252		1,7	20,703
253		2,4	28,115
254		2,6	17,993
378		3,0	35,608
379		22,8	133,84

260		2,8	32,413
261		2,1	29,036
262		2,9	1802,7
263		2,8	747,62
323		3,1	50,67
324		2,3	27,768
264		3,9	227,58
265		1,7	17,873

266		3,7	57,446
267		9,1	243,03
268		5,2	37,751
269		3,4	62,351
270		2,9	19,136
381		2,8	24,755
382		3,4	36,506
383		2,4	9,699

384		2,6	18,024
385		2,6	12,776
386		2,8	23,421
387		3,7	47,9
388		2,8	16,879
389		2,8	12,163
390		3,4	20,922

391		3,3	12,477
271		2,5	12,613
392		3,7	24,289
393		2,5	27,039

Анализ ингибирования бета-секретазы (BACE)

Ингибирующую эффективность против β -секретазы (BACE)

- 5 измеряли с использованием ферментативного анализа с флуорогенным считыванием. 50 нМ раствор рекомбинантной человеческой BACE-1 (R&D Systems) и экспериментальное соединение в одной из нескольких концентраций добавляли в реакционный буфер, содержащий 20 мМ раствор
- 10 ацетата натрия при pH 4,8, с 0,06% Triton X-100 и 1% ДМСО. После 15-минутного периода предварительной инкубации инициировали ферментативную реакцию, добавляя флуорогенный субстрат Mca-SEVNLDAEFRK(Dnp)RR-NH₂ (R&D Systems) (SEQ ID NO: 2) до конечной концентрации 1,0 мкМ. Общий объем аналитического раствора составил 100
- 15 мкл. Степень протекания реакции измеряли через 10 минут на планшет-ридере Tecan Infinite M1000, используя длину волны возбуждения 320 нм и

длину волны обнаружения 405 нм. Углы наклона на кривых хода реакции представляли собой меру скоростей реакций. Скорости реакций наносили на график как функцию от концентрации ингибитора, и сглаживали данные по четырехпараметрической логистической кривой, используя программное обеспечение Graphpad PRISM, с получением значений IC₅₀. В качестве соединения положительного контроля в данном анализе использовали ингибитор бета-секретазы IV (доступный в продаже, CAS № 797035-11-1), описанный как соединение 3 в публикации J Med Chem 2004, 47(26), 6447-6450, которое демонстрирует среднее значение IC₅₀ 37 нМ.

Определяли активность в отношении ингибирования BACE подмножества соединений, описанных в настоящем документе. Для соединений 32, 90, 113, 131, 146, 152, 155, 177, 185, 194, 195, 212, 218, 223, 236, 242, 244, 270, 271, 286, 311, 335, 348, 349 и 389 соответствующие значения IC₅₀ BACE были выше 100000 нМ. Соответственно, указанные соединения неактивны для BACE и являются селективными ингибиторами протеазы ВИЧ.

Анализ профиля резистентности

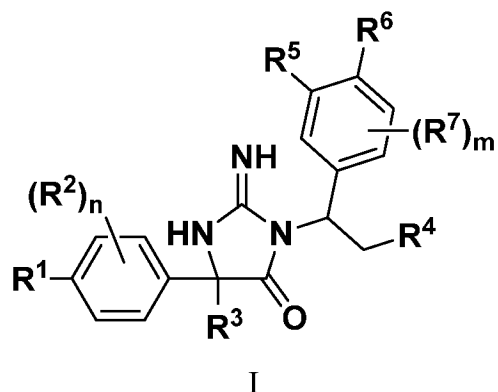
Испытание резистентности проводили в компании Monogram Biosciences с использованием разработанного в ней анализа PhenoSense HIV. В данном анализе оценивали чувствительность к лекарственным соединениям, используя рекомбинантный вирус одного цикла репликации, содержащий области кодирования протеазы (аминокислоты 1-99 плюс сайты расщепления p7/p1/p6 gag) и обратной транскриптазы (аминокислоты 1-304) ВИЧ-1, полученный из образца крови пациента. Кратность изменения EC₅₀ представлена в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2

Мутации резистентности	Кратность изменения ЕС ₅₀				
	Атазанавир	Дарунавир	Соединение 155	Соединение 307	Соединение 146
L10F M46I I47V I50V I54V G73S I84V L90M	30,0	>615	4,59	3,4	10
L10I V32I L33F M46L I54L I84V L89V	97,0	>615	0,74	0,96	0,98
L10I V32I M46I I47V I50V I54L L90M	36,0	>615	4,45	4,47	4,31
L10F V32I M46I I47V I50V I54L I84V	5,67	383	1,11	0,86	1,83
L33F M46I I50V L76V	1,91	37,0	1,52	2,1	1,49
L10I M46I I50V	1,99	11,0	1,79	3,39	3,05
L10F M46L I54V V82A I84V	>101	9,02	1,11	1,4	1,8
L10I V32I M46I I47V G48V I54M V82T L90M	11,0	6,92	3,15	1,65	2,75
L10I L33F/L G48V G73S V82A	>101	2,28	2,57	2,87	2,37
L10V/L M46I I50L V82A	>101	1,96	8,43	6,4	6,47
L10I L33F G48V I50L I54V/I V82A	87,0	1,13	0,70	0,73	0,66
D30N L33F N88D L90M	5,27	0,87	6,74	3,8	5,88

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где

n равен 0-2;

m равен 0-1;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C_{2-6} алкинила, $-OR^a$, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила и 3-10-членного циклоалкила, где каждый C_{2-6} алкинил, 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, $-NR^aR^b$, галогена, циано и $-OR^a$, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил или 3-10-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^4 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_{1-2}OR^b$, $-OS(O)_{1-2}NR^aR^b$ и $-OR^a$;

R^5 выбран из группы, состоящей из циано, галогена и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^6 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, циано, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

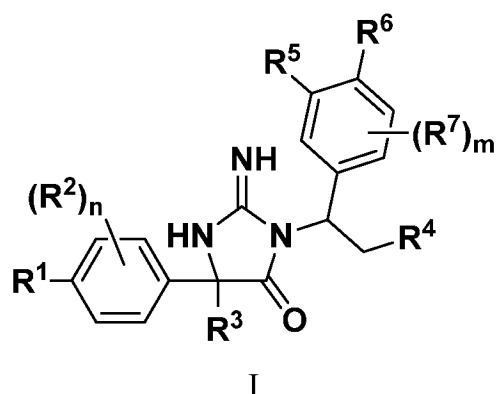
каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} ;

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ и $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклильного кольца, где каждый C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-$

$\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, 3-12-членными гетероциклами, C_{1-6} галогеналкилами, 6-10-членными арилами и $-\text{NO}_2$; и

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероцикла, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, амина, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, C_{1-6} алкиламино, $-\text{CN}$ и галогена; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I):



где

n равен 0-2;

m равен 0-1;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C_{2-6} алкинила, $-\text{OR}^a$, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероцикла, 5-10-членного арила и 3-10-членного циклоалкила, где каждый 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероцикл, 6-10-членный арил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, галогена, циано или $-\text{OR}^a$, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ; или R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил или 3-10-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^4 выбран из группы, состоящей из $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_{1-2}OR^b$, $-OS(O)_{1-2}NR^aR^b$ или $-OR^a$;

R^5 выбран из группы, состоящей из циано, галогена и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^6 представляет собой водород, галоген, циано, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, циано, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} ;

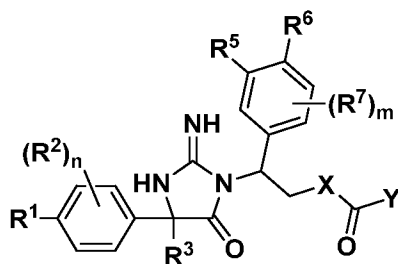
каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ или $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклильного

кольца, где каждый C_{1-6} алкил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, 3-12-членными гетероциклами или $-NO_2$; и

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероцикла, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, амина, $-S(O)_2-CH_3$, C_{1-6} алкиламина, $-CN$ или галогена; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2, отличающееся тем, что R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 1-2 группами R^{20} .
4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что R^1 представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 3-6-членным циклоалкилом.
5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что n равен 0.
6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.
7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что R^4 представляет собой $-OC(O)NHR^b$ или $-NHC(O)R^b$.
8. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R^4 представляет собой $-OC(O)NHR^b$, и R^b представляет собой циклопропил, замещенный C_{1-6} галогеналкилом.

9. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что R^4 представляет собой – $NHC(O)R^b$, и R^b представляет собой циклопропил, замещенный C_{1-6} галогеналкилом.
10. Соединение по п. 8 или 9, отличающееся тем, что C_{1-6} галогеналкил представляет собой CF_3 или CHF_2 .
11. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что R^5 представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 1-2 группами R^{20} .
12. Соединение по п. 11, отличающееся тем, что R^5 представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный C_{1-6} галогеналкилом.
13. Соединение по п. 12, отличающееся тем, что C_{1-6} галогеналкил представляет собой CHF_2 .
14. Соединение по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что m равен 1.
15. Соединение по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что m равен 0.
16. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что R^6 представляет собой галоген.
17. Соединение по п. 16, отличающееся тем, что R^6 представляет собой хлор.
18. Соединение формулы (Ia):



(Ia)

где

n равен 0-2;

m равен 0-1;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C_{2-6} алкинила, $-OR^a$, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила и 3-10-членного циклоалкила, где каждый 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный арил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, C_{1-6} алкила, $-NR^aR^b$, галогена или $-OR^a$, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ; или где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил или 3-10-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

X представляет собой оксо или NR^a ;

Y представляет собой $-NR^aR^b$;

R^5 выбран из группы, состоящей из циано, галогена и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} ;

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ или $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклильного кольца, где каждый C_{1-6} алкил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, 3-12-членными гетероциклилами или $-NO_2$; и

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, амина, $-S(O)_2-CH_3$, C_{1-6} алкиламина, $-CN$ или галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п. 18, отличающееся тем, что X представляет собой оксо.
20. Соединение по п. 18, отличающееся тем, что Y представляет собой -NHR^b, и R^b представляет собой циклопропил, замещенный C₁₋₆ галогеналкилом.
21. Соединение по п. 20, отличающееся тем, что C₁₋₆ галогеналкил представляет собой CF₃ или CHF₂.
22. Соединение формулы (I_b):

где

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C₂₋₆ алкинила, -OR^a, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила и 3-10-членного циклоалкила, где каждый 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный арил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкинил или 3-10-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^5 выбран из группы, состоящей из циано, галогена и 5-10-членного гетероарила, где 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} ;

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ или $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклильного кольца, где каждый C_{1-6} алкил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный

гетероцикл, 5-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-\text{OR}^a$, $-\text{C(O)R}^a$, $-\text{C(O)OR}^a$, $-\text{C(O)NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC(O)NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C(O)R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C(O)OR}^b$, $-\text{S(O)}_{0-2}\text{R}^a$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S(O)}_2\text{R}^b$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, 3-12-членными гетероциклами или $-\text{NO}_2$;

R^{a1} и R^{b1} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{21}$, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или где

R^{a1} и R^{b1} присоединены к одной и той же группе с образованием 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного одной-пятью группами R^{21} , и

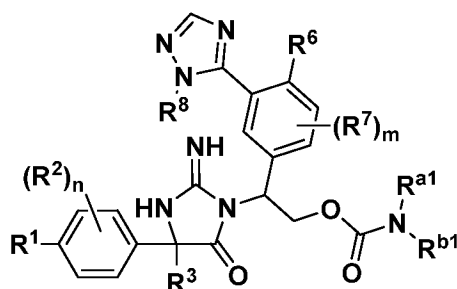
каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероцикла, 5-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, амина, $-\text{S(O)}_2\text{-CH}_3$, C_{1-6} алкиламина, $-\text{CN}$ или галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что R^{a1} и R^{b1} , каждый независимо, выбраны из водорода или циклопропила, причем циклопропил необязательно замещен C_{1-6} галогеналкилом.

24. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что C_{1-6} галогеналкил представляет собой CF_3 или CHF_2 .

25. Соединение формулы (Ic):



I_c

где

n равен 0-2;

m равен 0-1;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C_{2-6} алкинила, $-OR^a$, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 3-10-членного гетероалкила, где каждый 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, циано, C_{1-6} алкила, $-NR^aR^b$, галогена или $-OR^a$, где C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ; или где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкинил или 3-10-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^6 представляет собой водород, галоген, $-CN$, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, циано, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, каждый из которых

необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} ;

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероцикла, 5-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ или $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклического кольца, где каждый C_{1-6} алкил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$, 3-12-членными гетероциклами или $-NO_2$;

R^8 представляет собой галоген, оксо, $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, $-COR^{21}$,

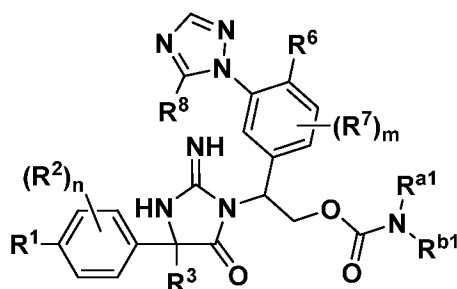
R^{a1} и R^{b1} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, $-S(O)_2R^{21}$, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или где

R^{a1} и R^{b1} присоединены к одной и той же группе с образованием 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного одной-пятью группами R^{21} ; и

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероцикла, 5-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, амина, $-S(O)_2-CH_3$, C_{1-6} алкиламина, $-CN$ или галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что R^{a1} и R^{b1} , каждый независимо, выбраны из водорода или циклопропила, причем циклопропил необязательно замещен C_{1-6} галогеналкилом.
27. Соединение по п. 26, отличающееся тем, что C_{1-6} галогеналкил представляет собой CF_3 или CHF_2 .
28. Соединение по любому из пп. 25-27, отличающееся тем, что R^8 представляет собой C_{1-6} галогеналкил.
29. Соединение по п. 28, отличающееся тем, что C_{1-6} галогеналкил представляет собой CHF_2 .
30. Соединение формулы (Id):


$$\mathbf{I}_d$$

где

n равен 0-2;

m равен 0-1;

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, C₁₋₆ алкинила, -OR²⁰, 5-10-членного гетероарила, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила и 3-10-членного циклоалкила, где каждый 5-10-членный гетероарил, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный арил и 3-10-членный циклоалкил необязательно замещен 1-5 группами R²⁰;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆ алкила, –NR^aR^b, галогена, циано или –OR^a, где C₁₋₆ алкил необязательно

замещен 1-5 группами R^{20} ; или где R^1 и R^2 связаны с образованием 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-5 группами R^{20} ;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкинил или 3-10-членный циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

R^6 представляет собой галоген, $-CN$, $-OCR^a$, C_{1-3} галогеналкокси, $-C(O)NR^aR^b$ или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^7 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, $-NR^aR^b$, галогена, циано, 5-10-членного арила, 3-6-членного циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила, где каждый C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5-10-членный арил, 3-6-членный циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил необязательно замещен 1-5 группами R^{20} ;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H; или C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или R^a и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-12-членный гетероциклил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^{21} ;

каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, оксо, $-OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-S(O)_{0-2}R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-N_3$, $-CN$ или $-NO_2$, или две группы R^{20} , присоединенные к одной и той же группе, могут быть связаны с образованием конденсированного, спиро или мостикового C_{3-10} циклоалкильного или 3-12-членного гетероциклильного кольца, где каждый C_{1-6} алкил, 3-10-членный циклоалкил, C_{1-6} алкокси, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил

необязательно замещен одним-пятью галогенами, оксо, $-\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, 3-12-членными гетероциклилами или $-\text{NO}_2$;

R^8 представляет собой галоген, оксо, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 3-6-членный циклоалкил, $-\text{COR}^{21}$,

R^{a1} и R^{b1} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, 3-10-членного циклоалкила, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{21}$, каждый из которых обязательно замещен одной-пятью группами R^{21} ; или где

R^{a1} и R^{b1} присоединены к одной и той же группе с образованием 3-12-членного гетероциклила, обязательно замещенного одной-пятью группами R^{21} ; и

каждый R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 3-10-членного циклоалкила, C_{1-6} алкокси, 3-12-членного гетероциклила, 5-10-членного арила, 5-10-членного гетероарила, гидроксила, амина, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, C_{1-6} алкиламино, $-\text{CN}$ или галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

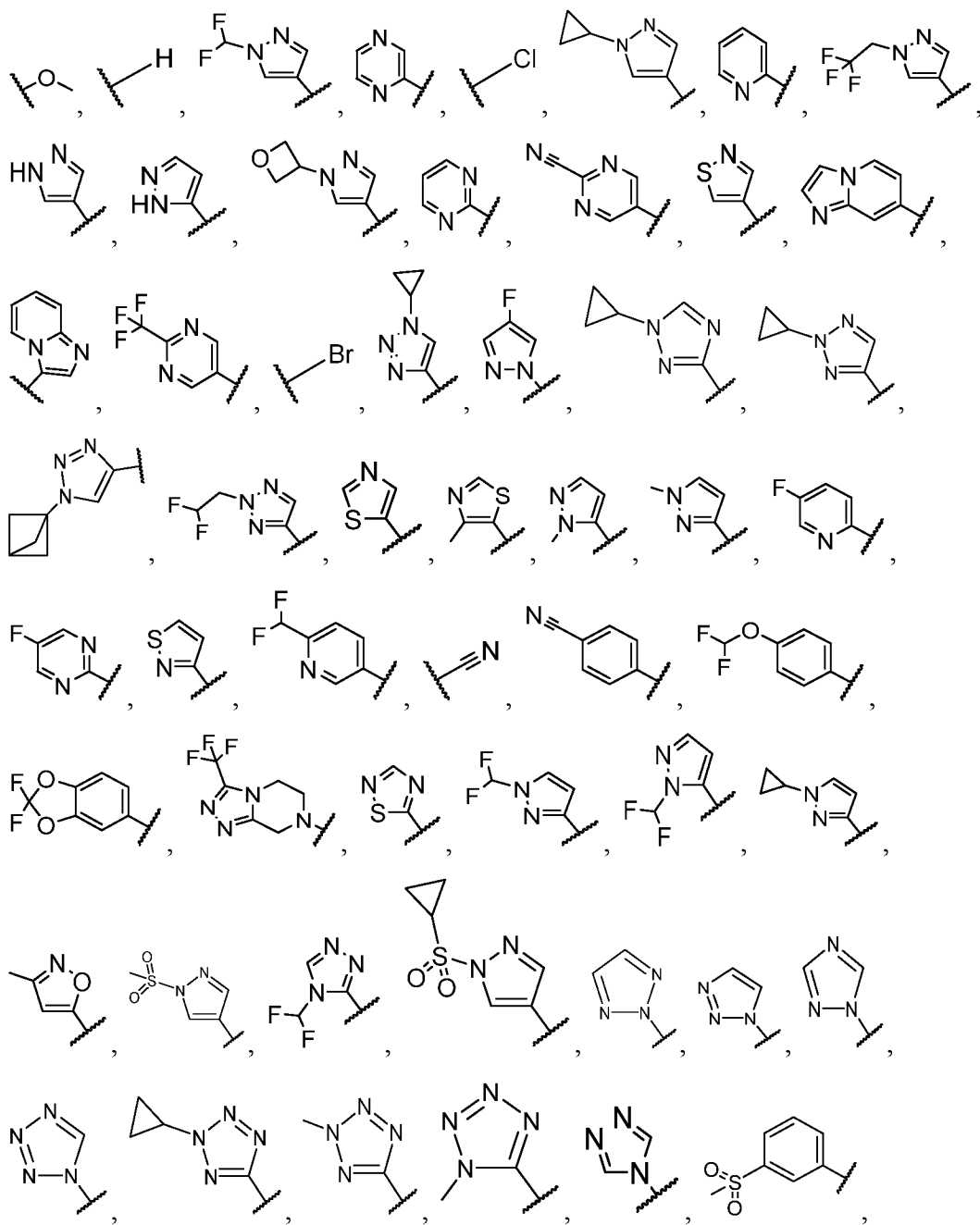
31. Соединение по п. 30, отличающееся тем, что R^{a1} и R^{b1} , каждый независимо, выбраны из водорода или циклопропила, причем циклопропил обязательно замещен C_{1-6} галогеналкилом.

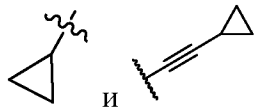
32. Соединение по п. 31, отличающееся тем, что C_{1-6} галогеналкил представляет собой CF_3 или CHF_2 .

33. Соединение по любому из пп. 30-32, отличающееся тем, что R^8 представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

34. Соединение по п. 33, отличающееся тем, что C_{1-6} галогеналкил представляет собой CHF_2 .

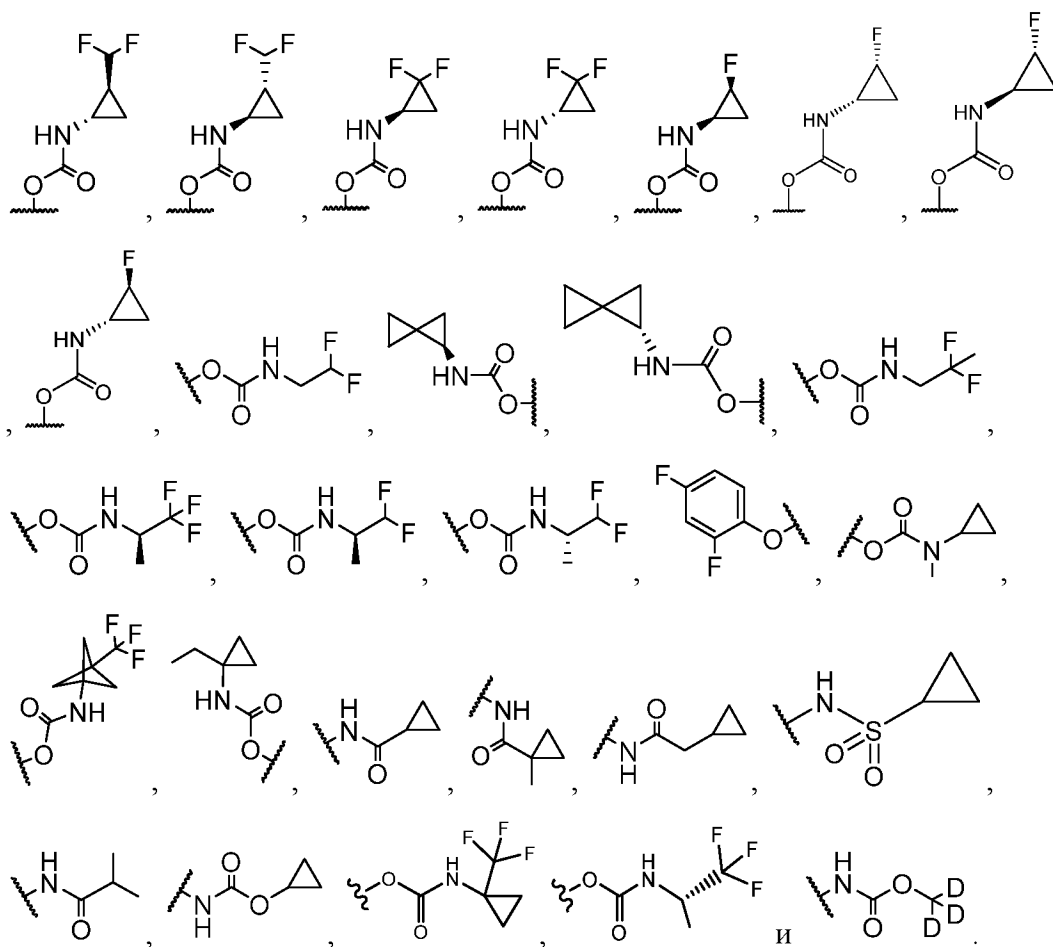
35. Соединение по любому из пп. 1, 2 и 5-34 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R¹ выбран из группы, состоящей из:



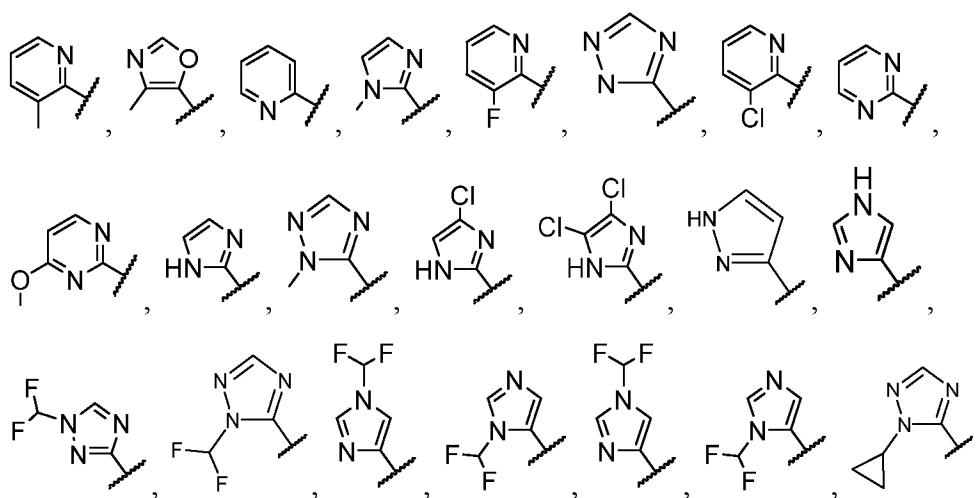


ИЗ:

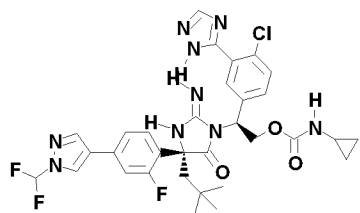




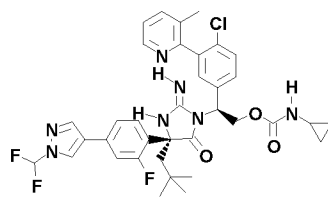
39. Соединение по любому из пп. 1-10 и 14-38 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающиеся тем, что R^5 выбран из группы, состоящей из:



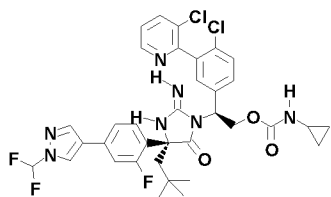




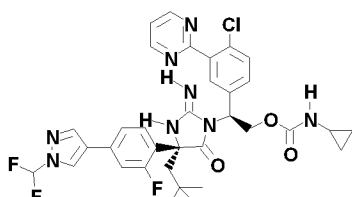
,



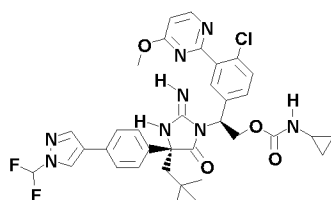
,



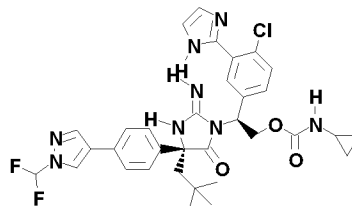
,



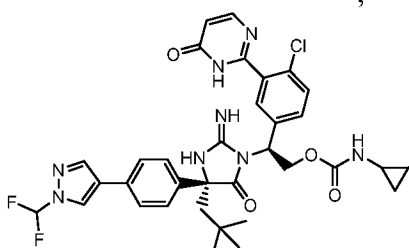
,



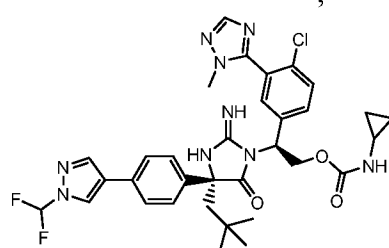
,



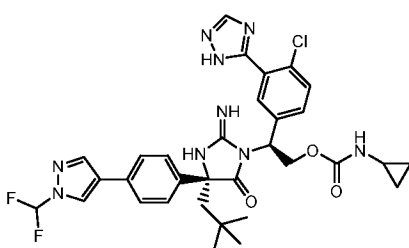
,



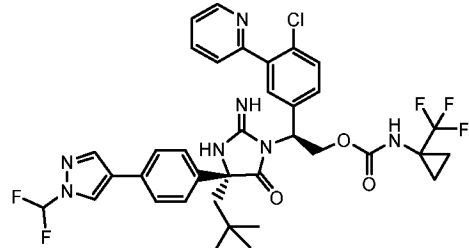
,



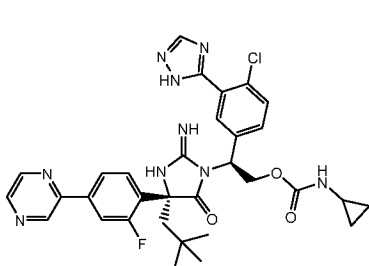
,



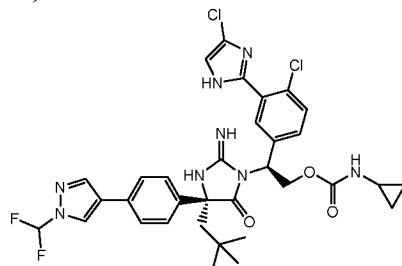
,



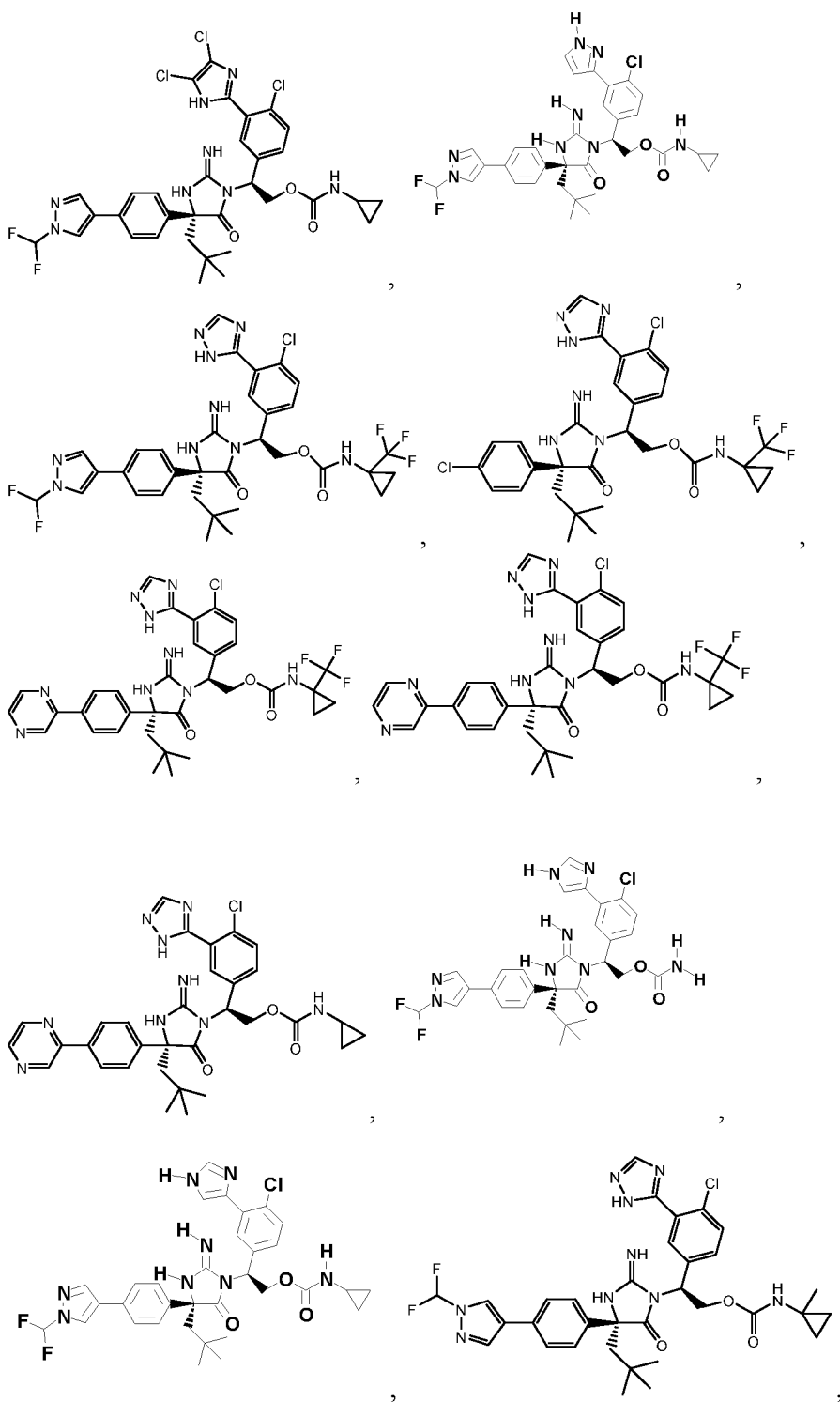
,

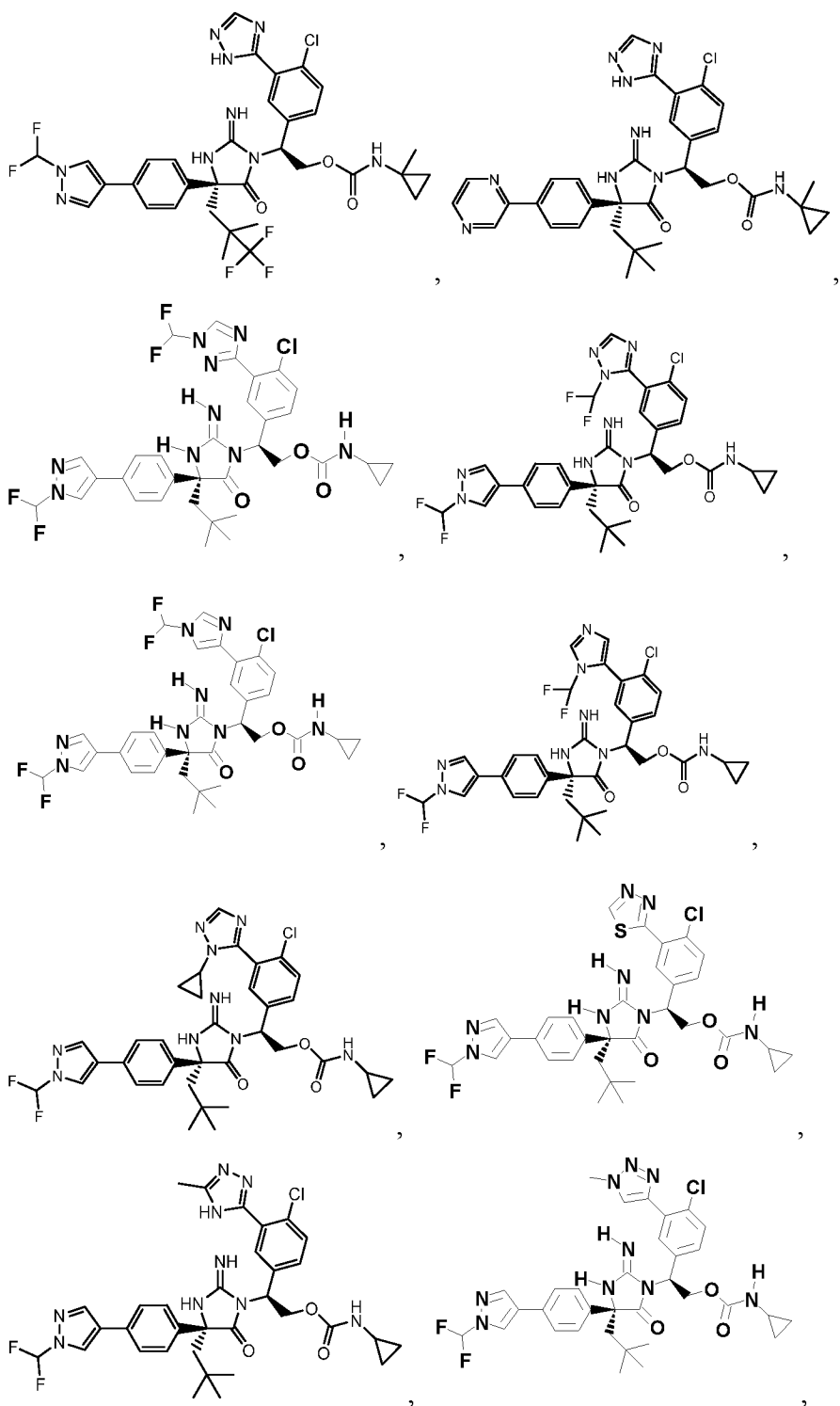


,

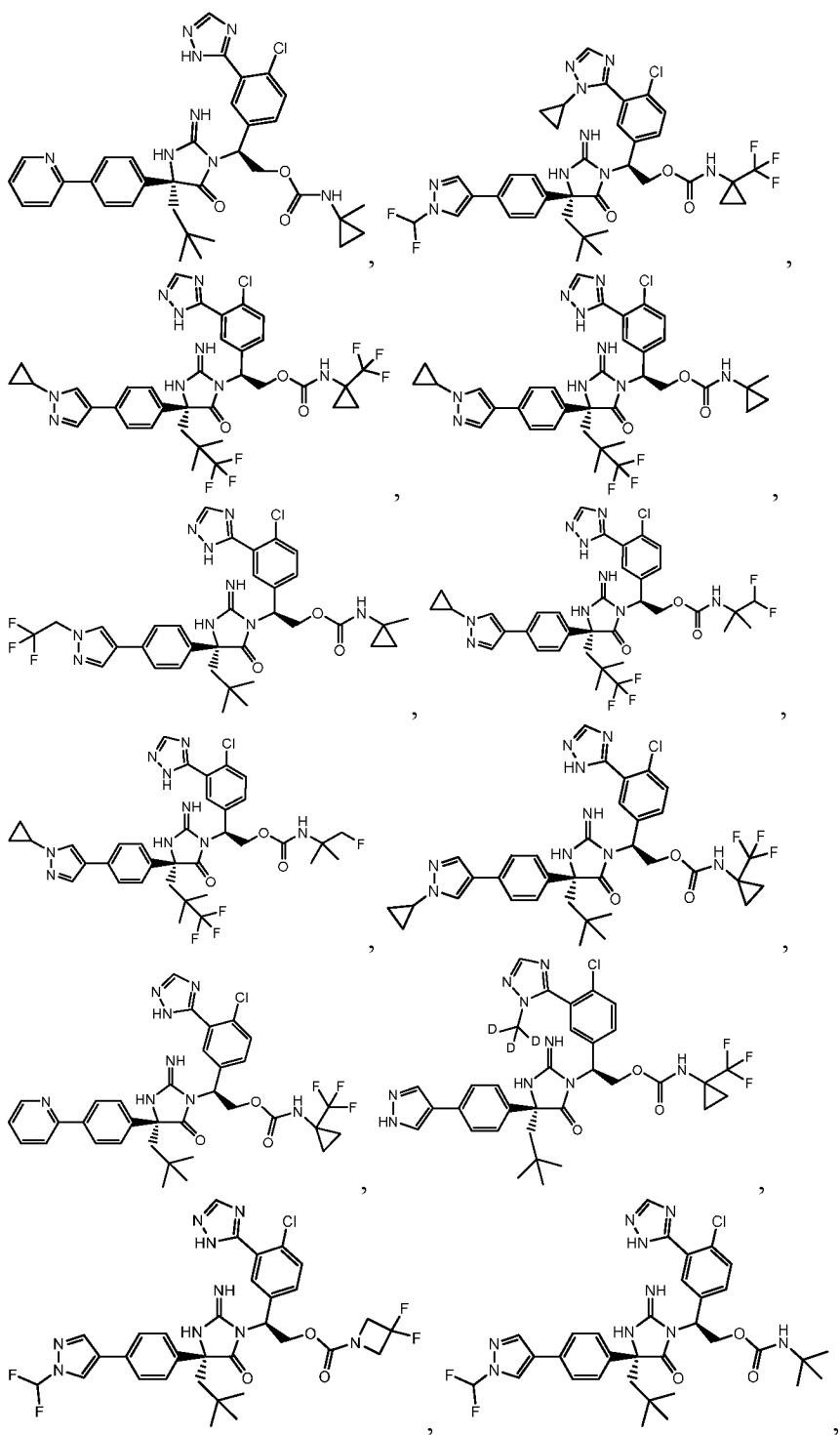


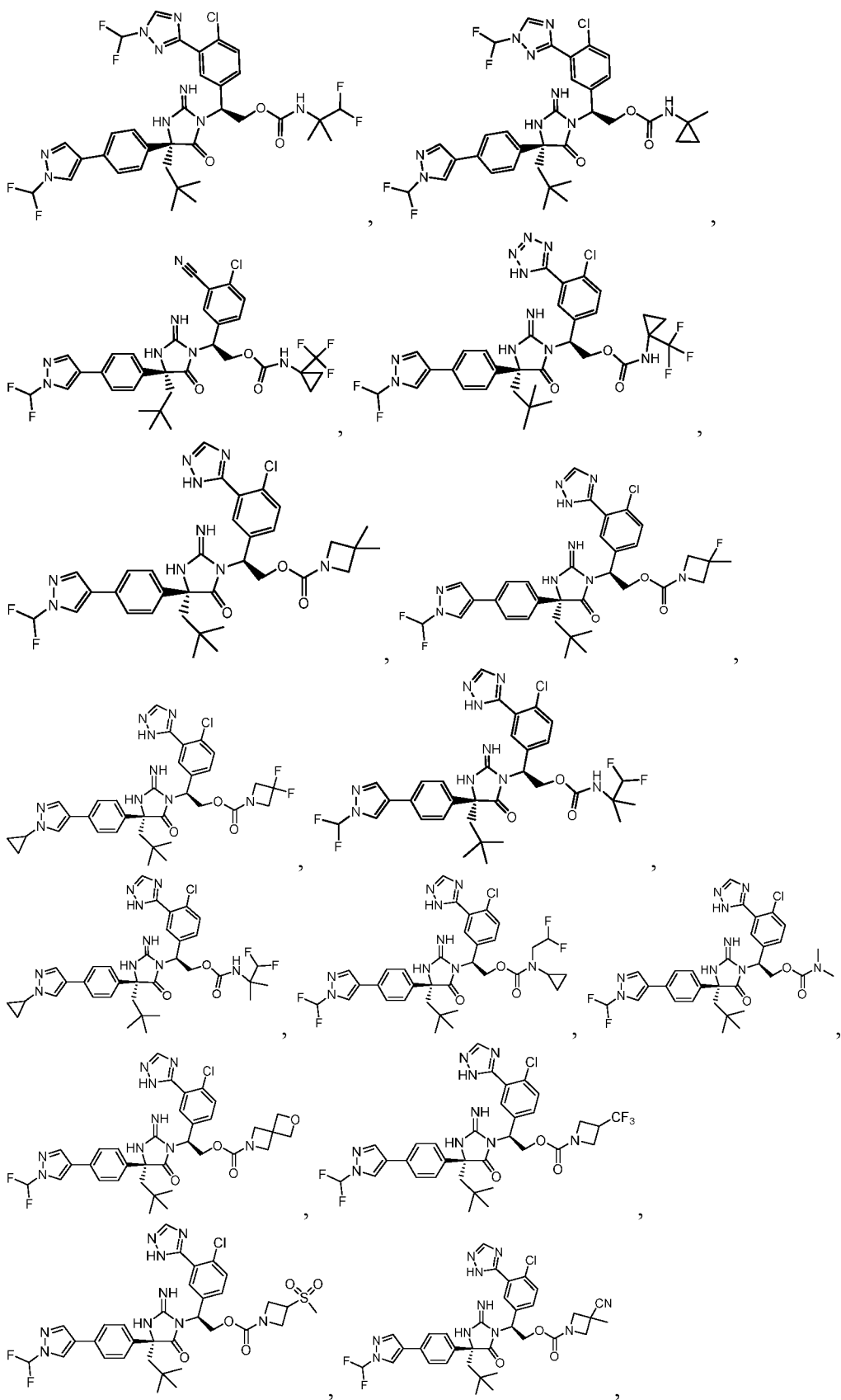
,

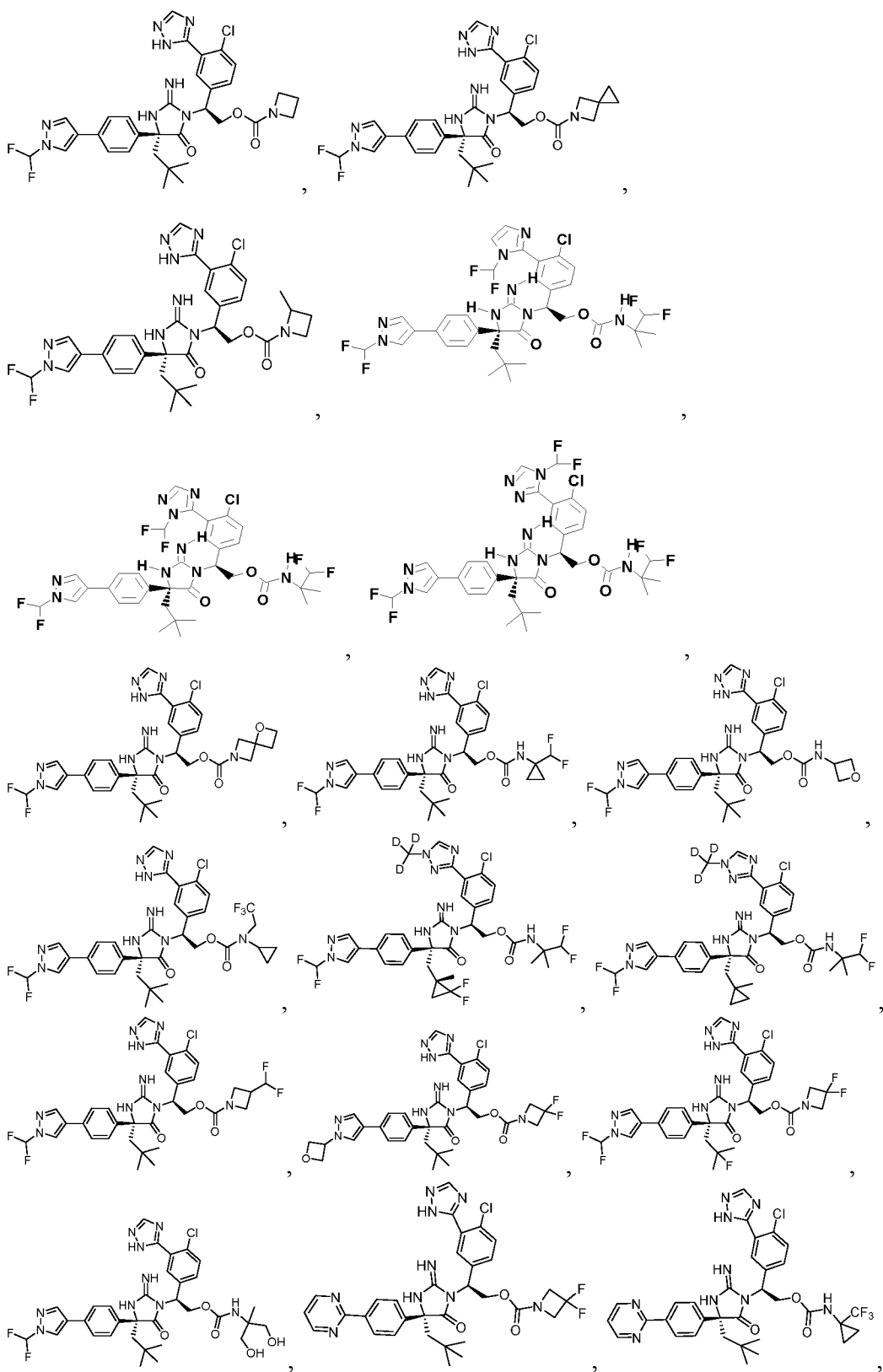


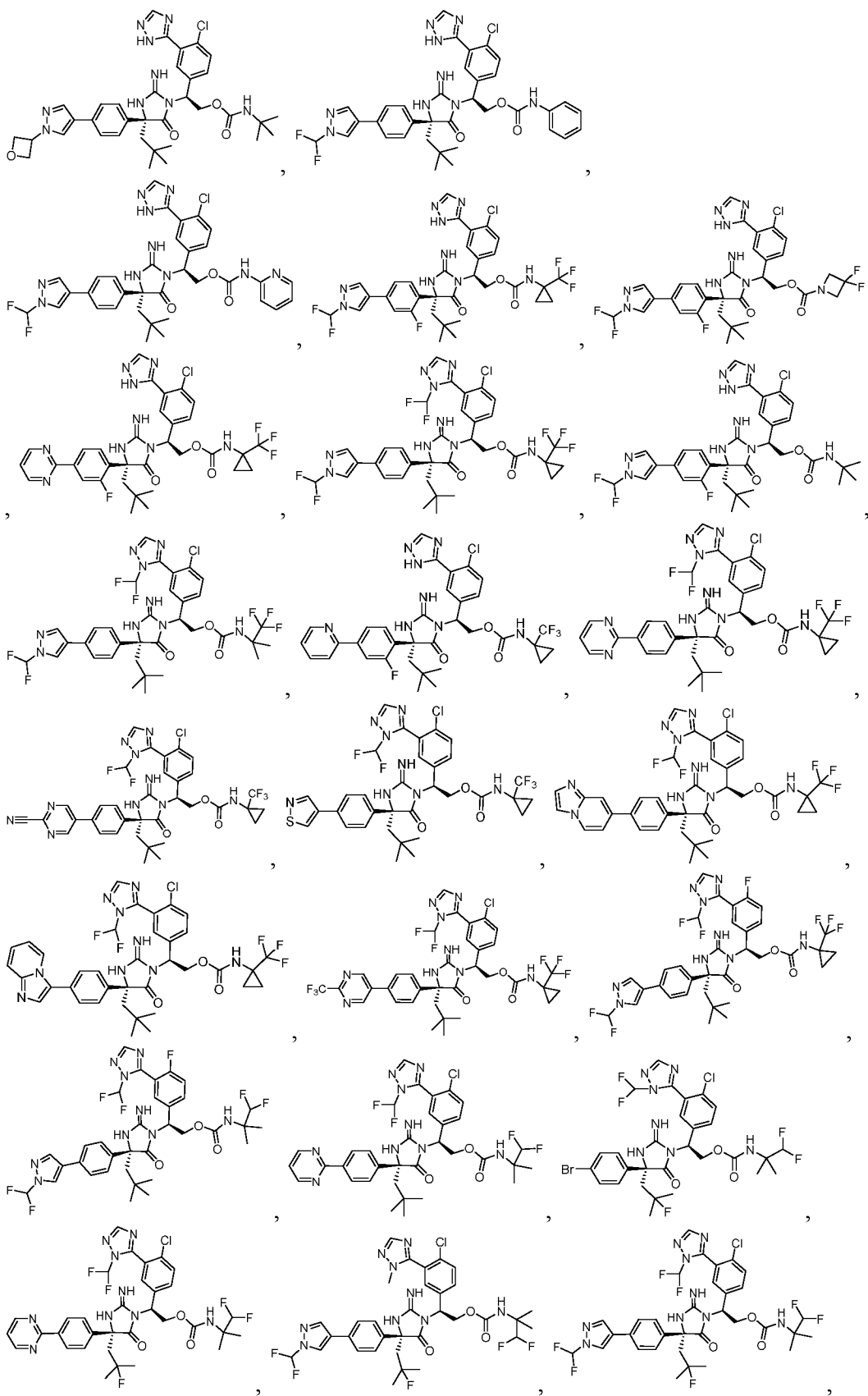


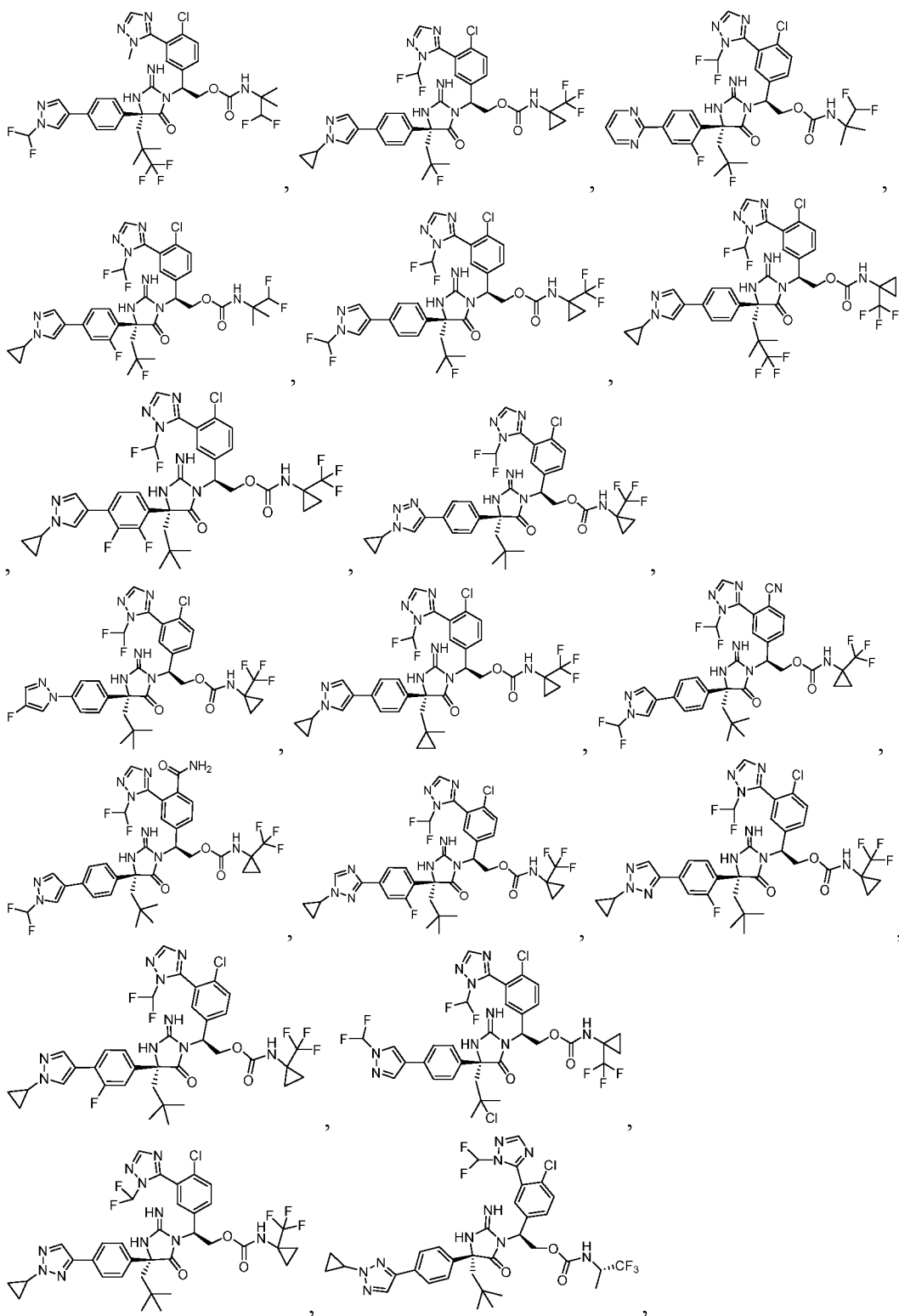


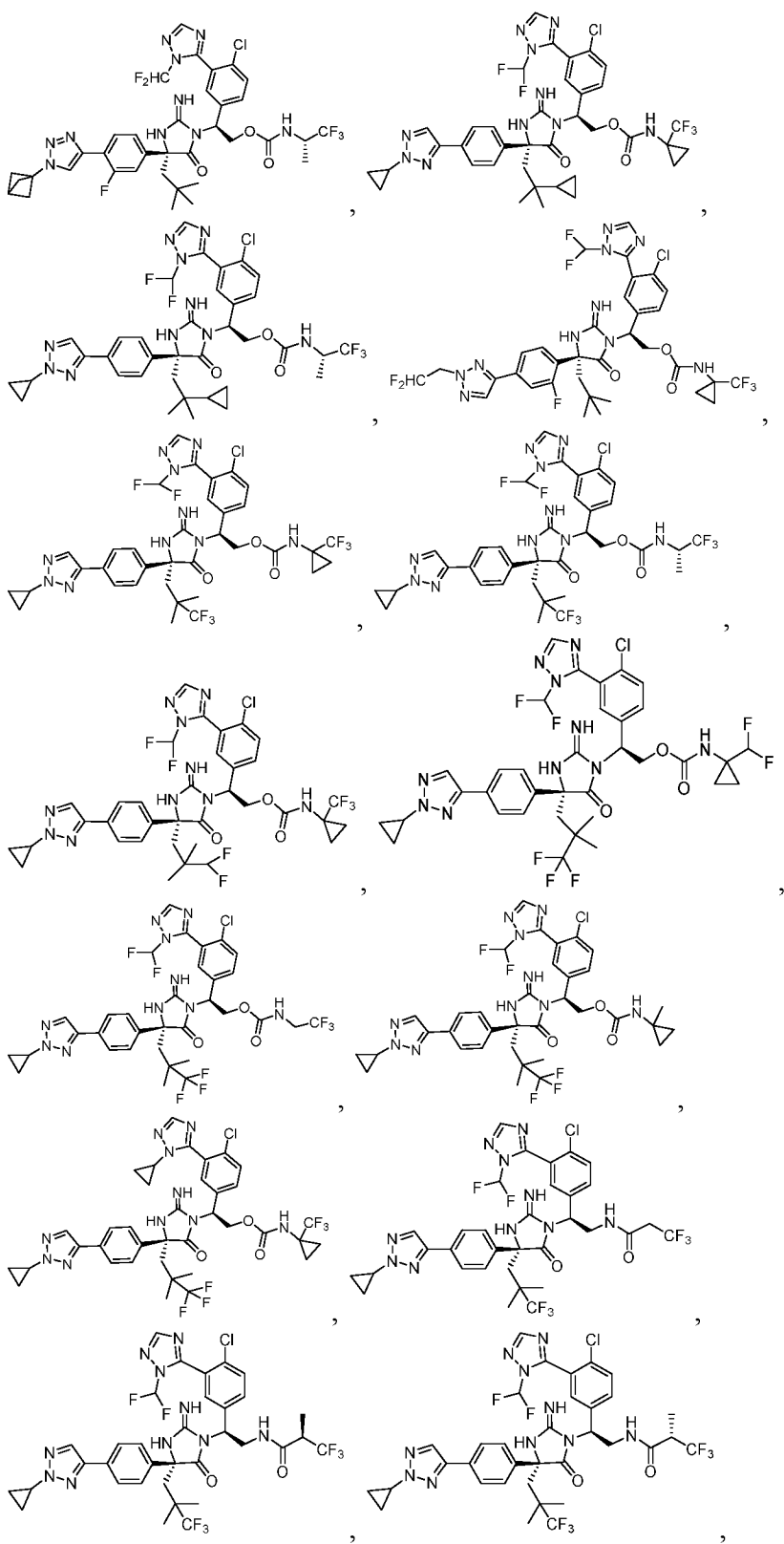


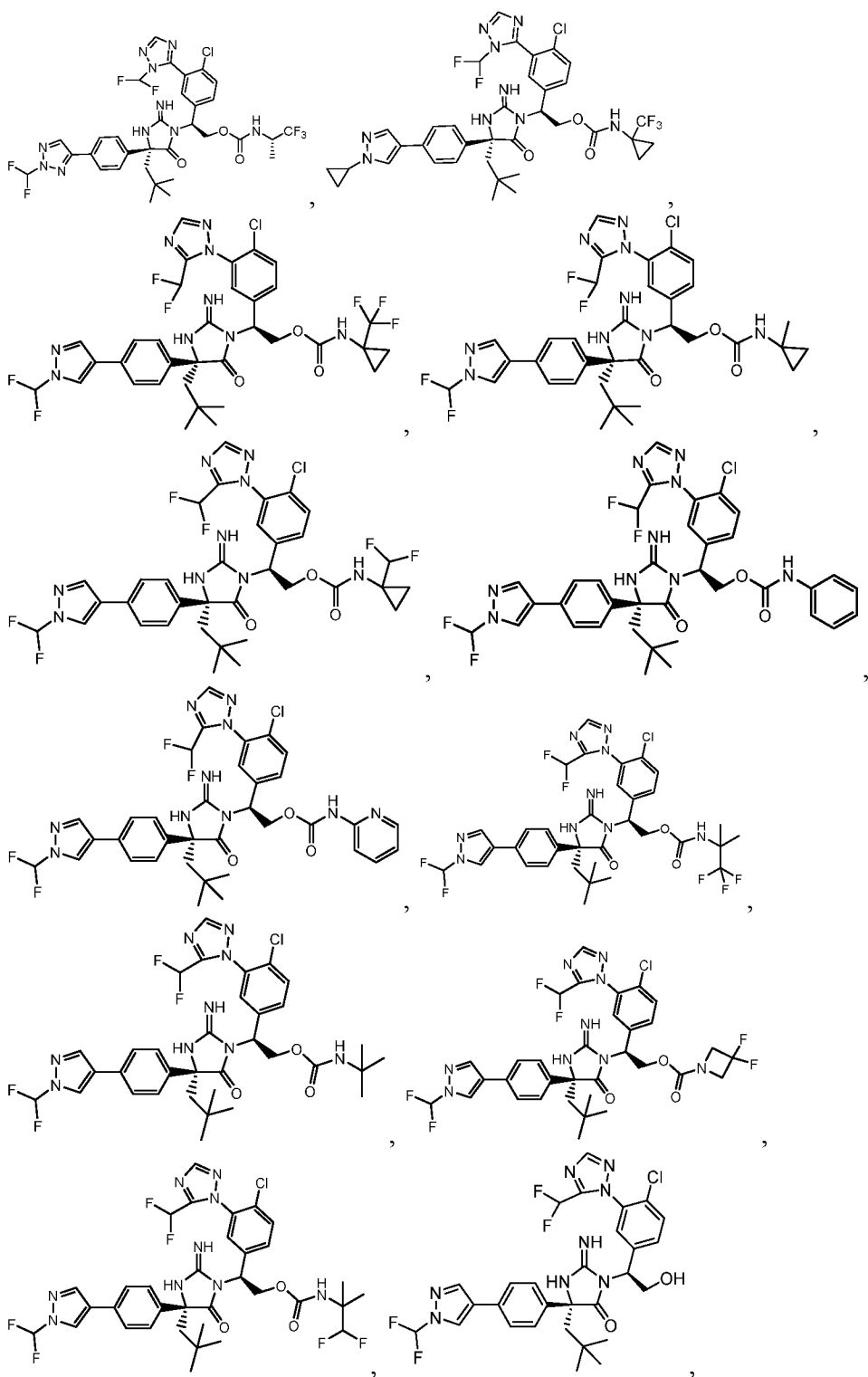


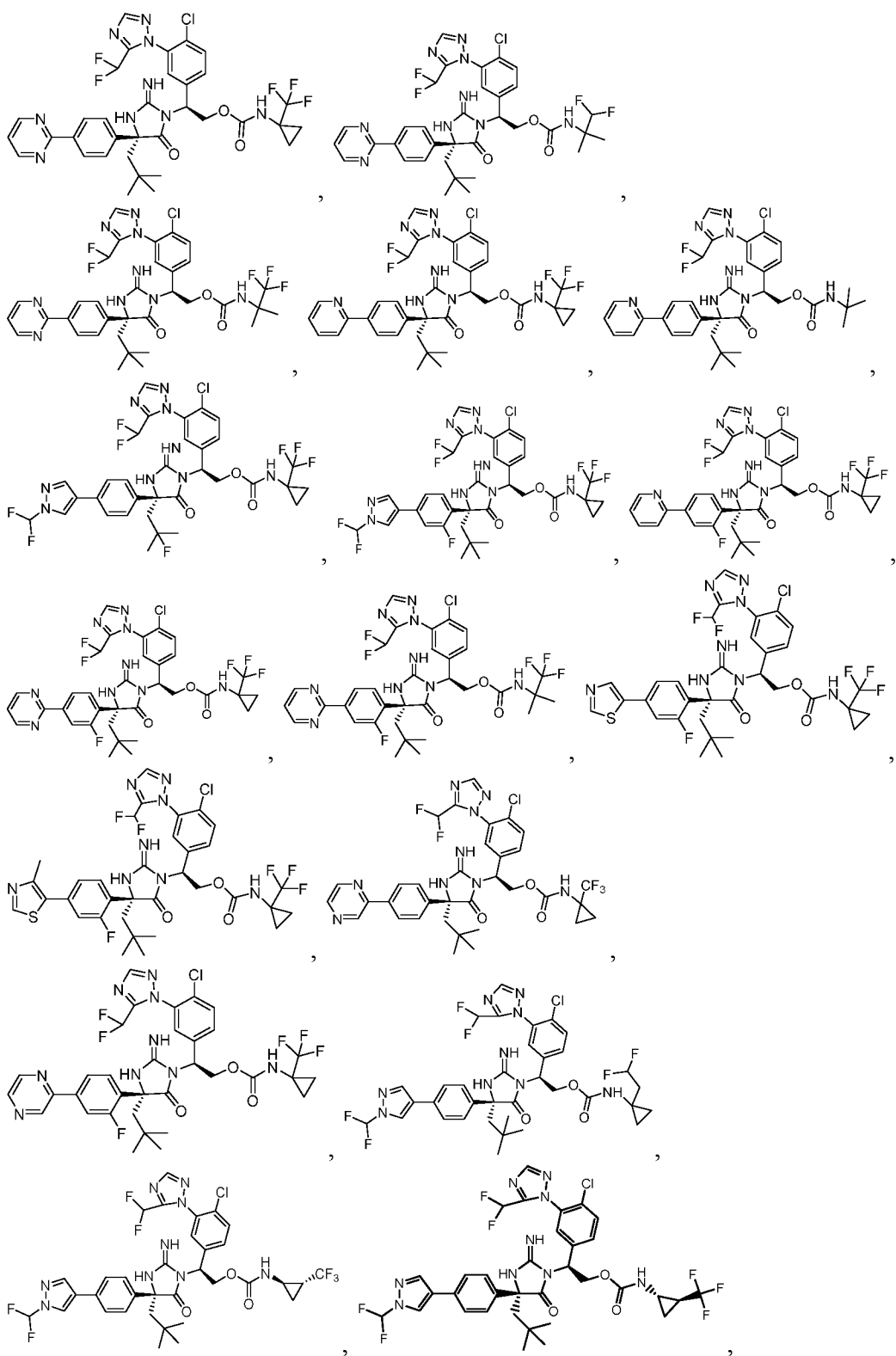


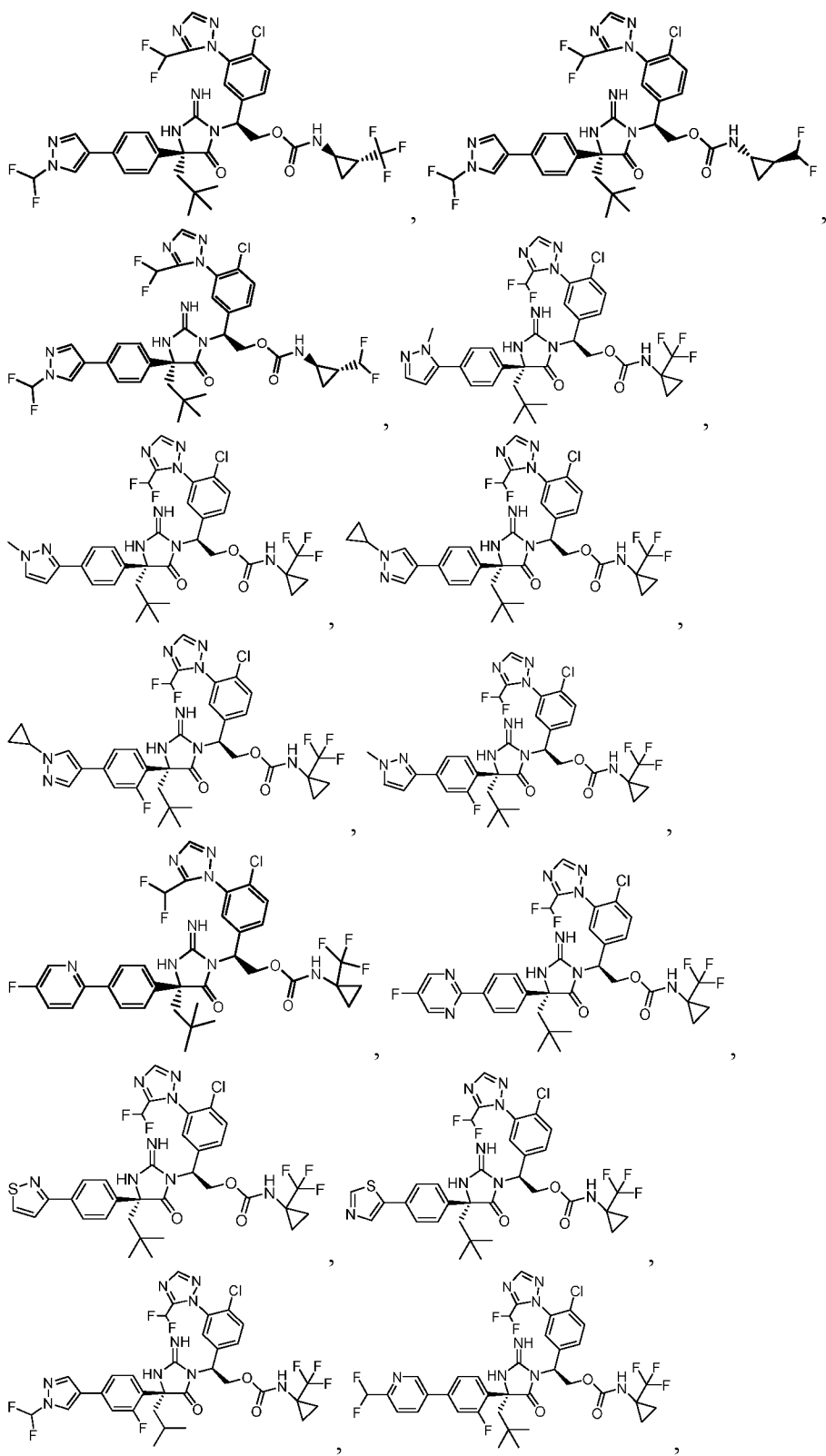




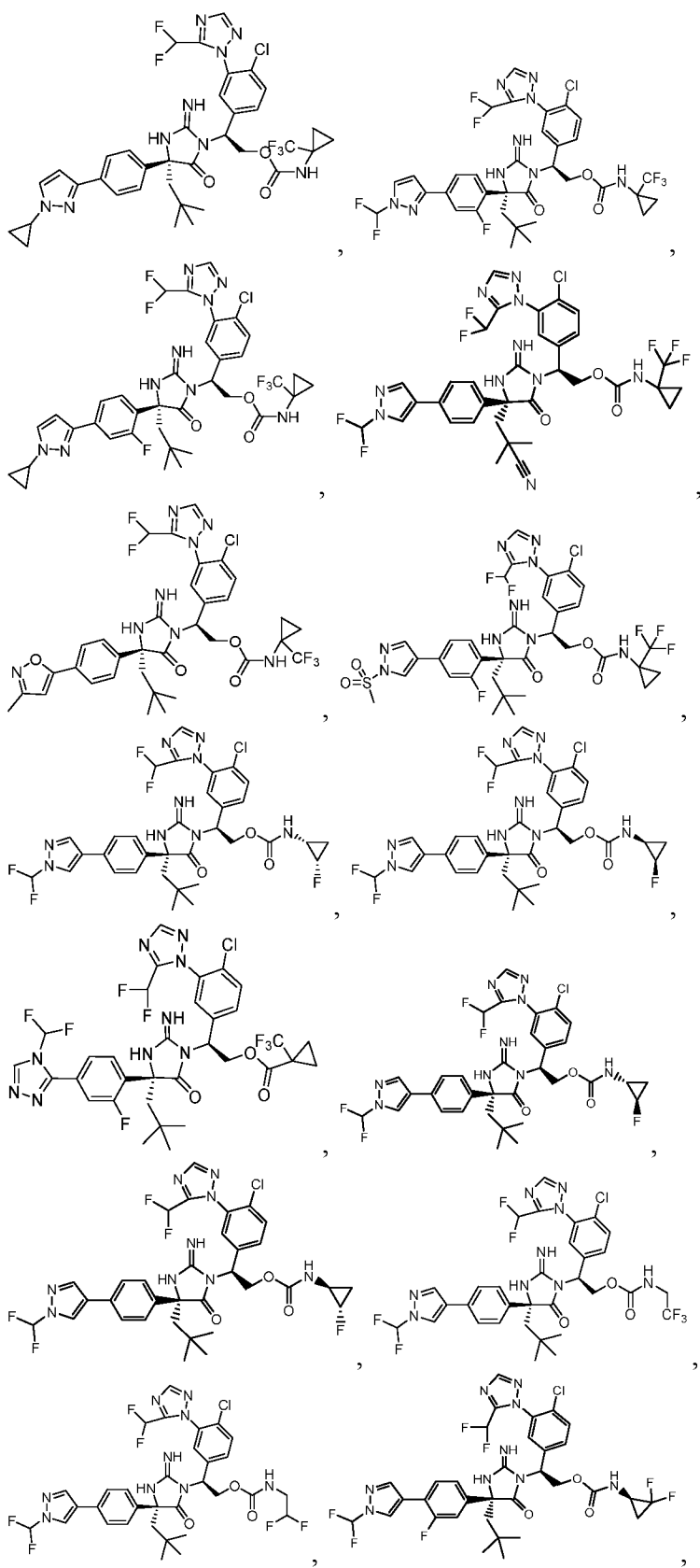


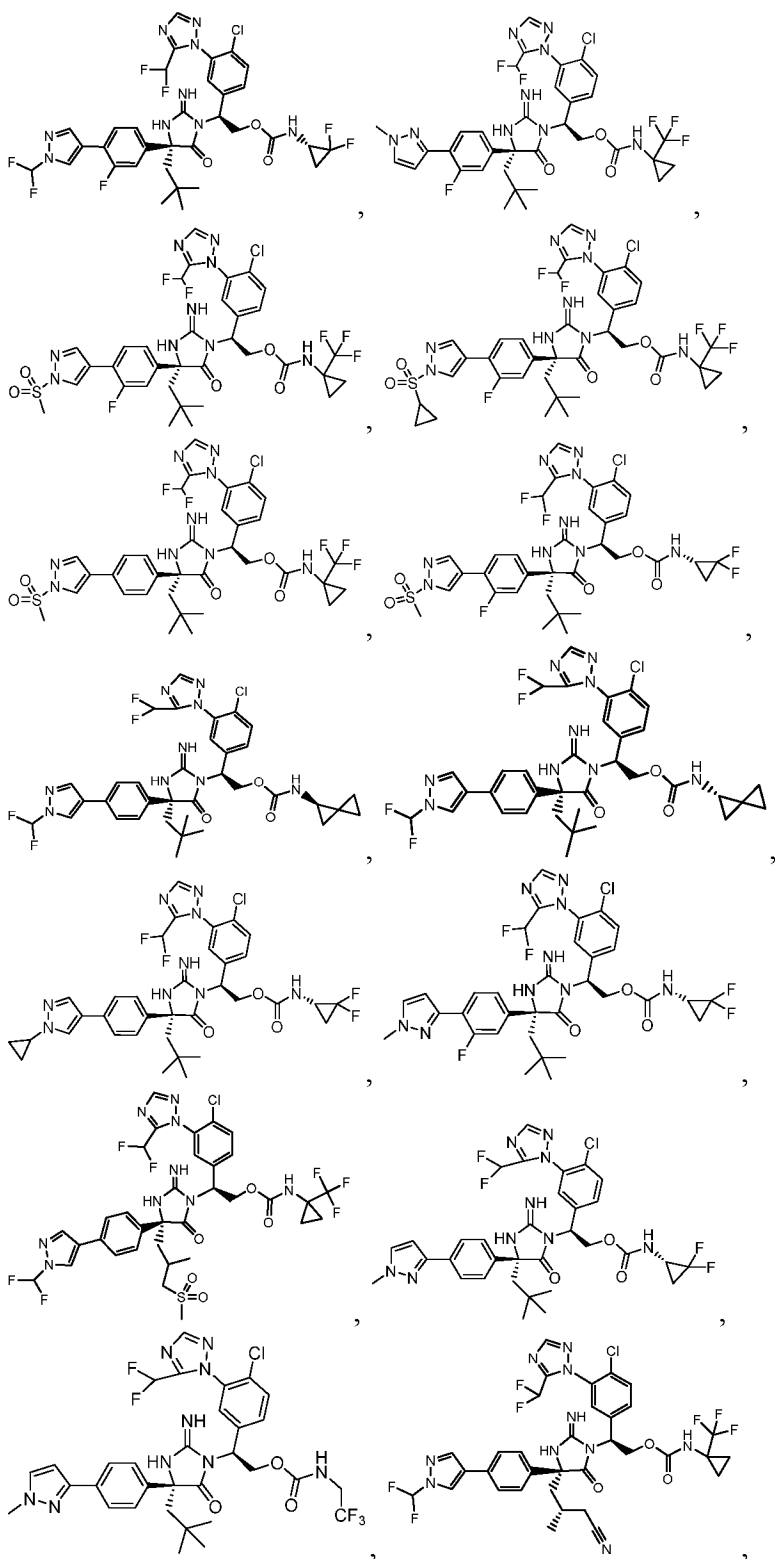


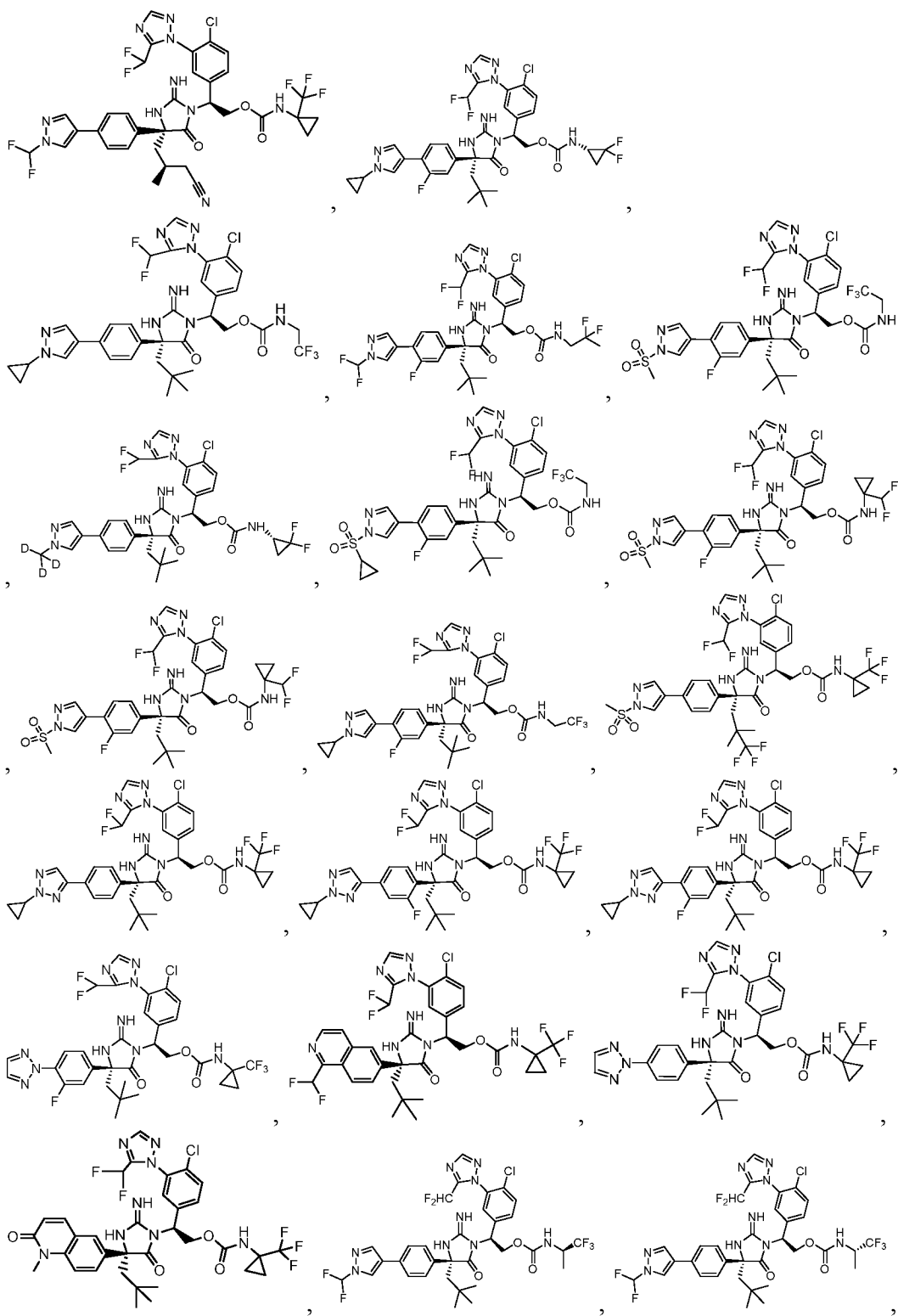


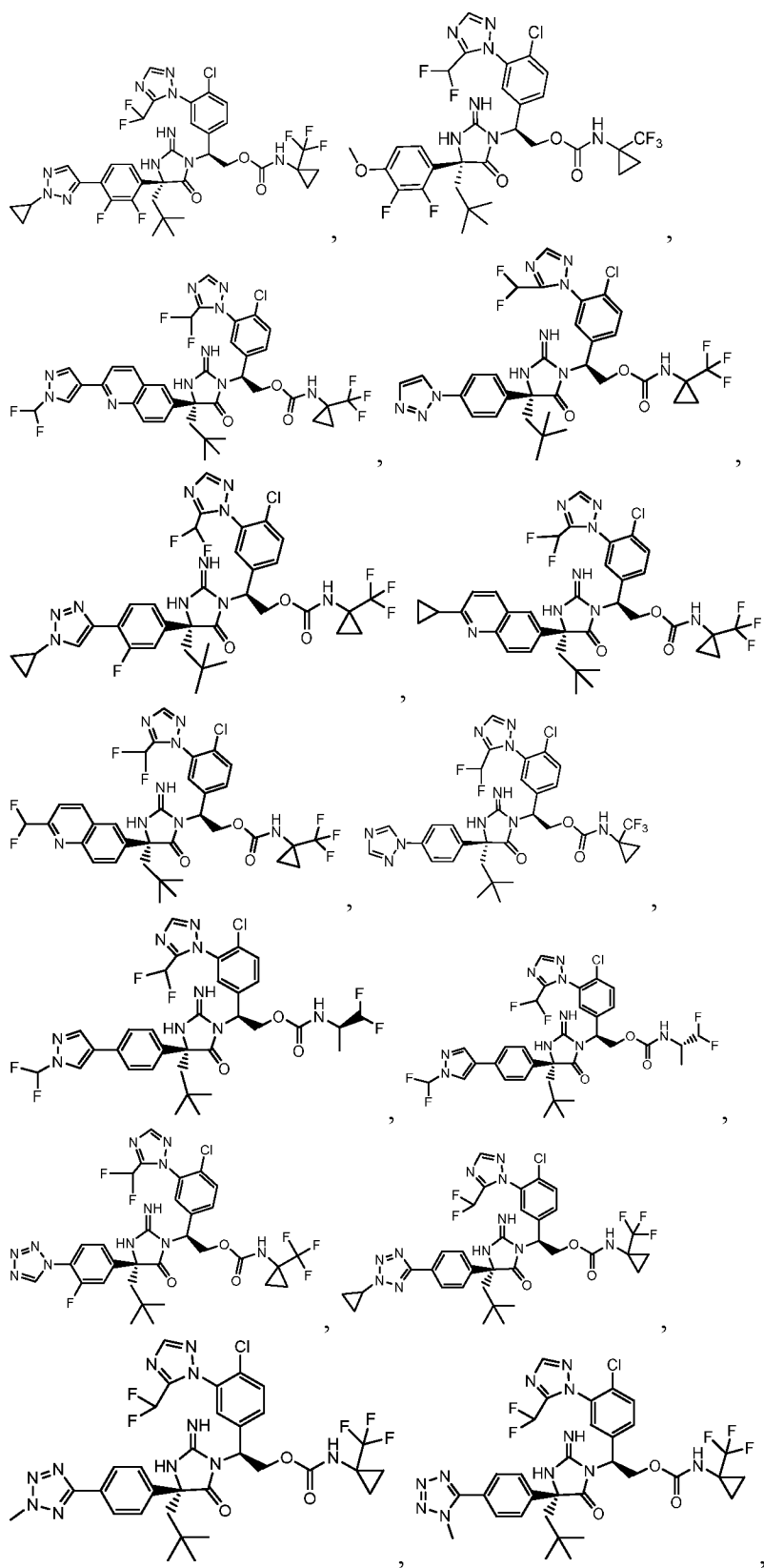


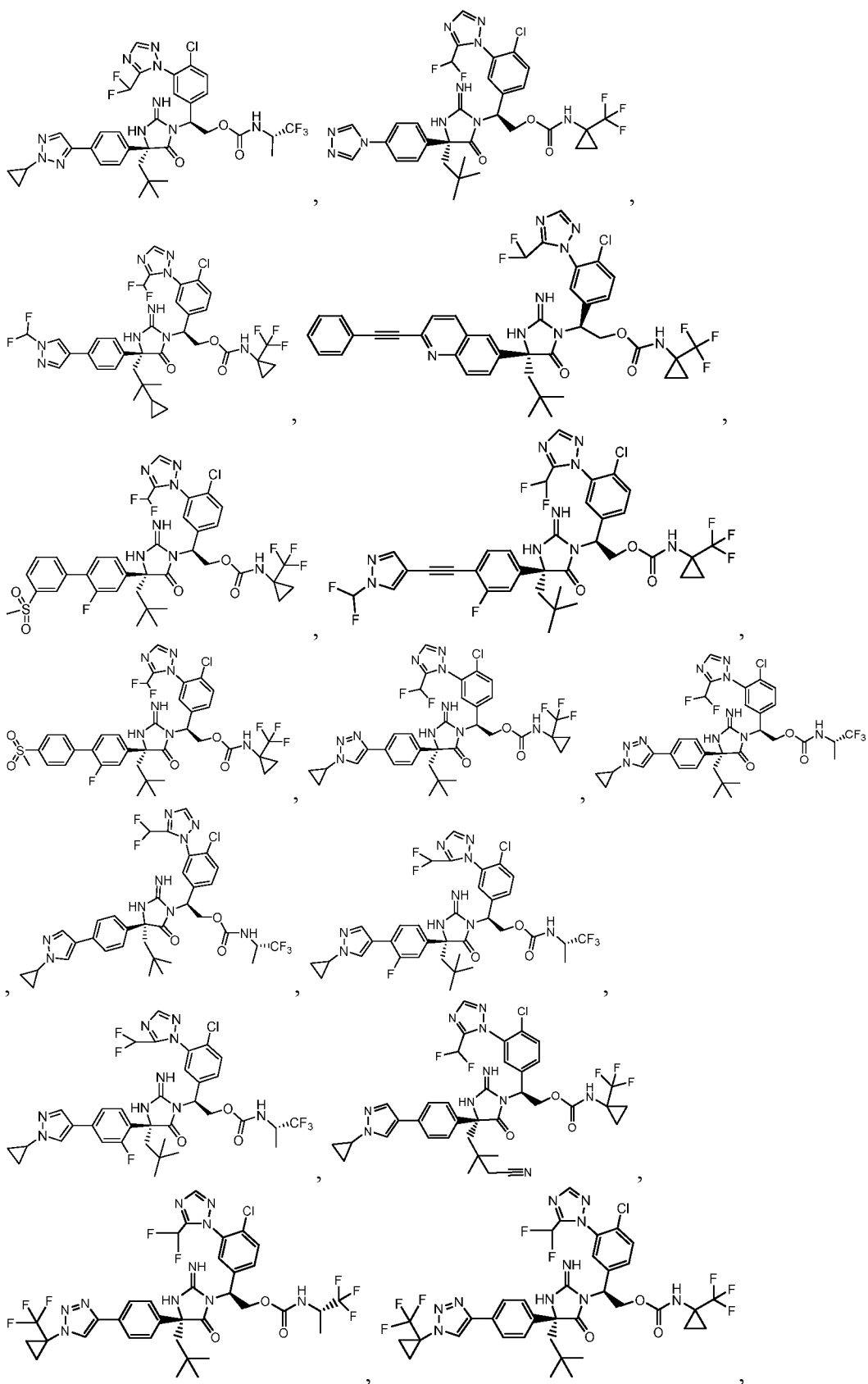


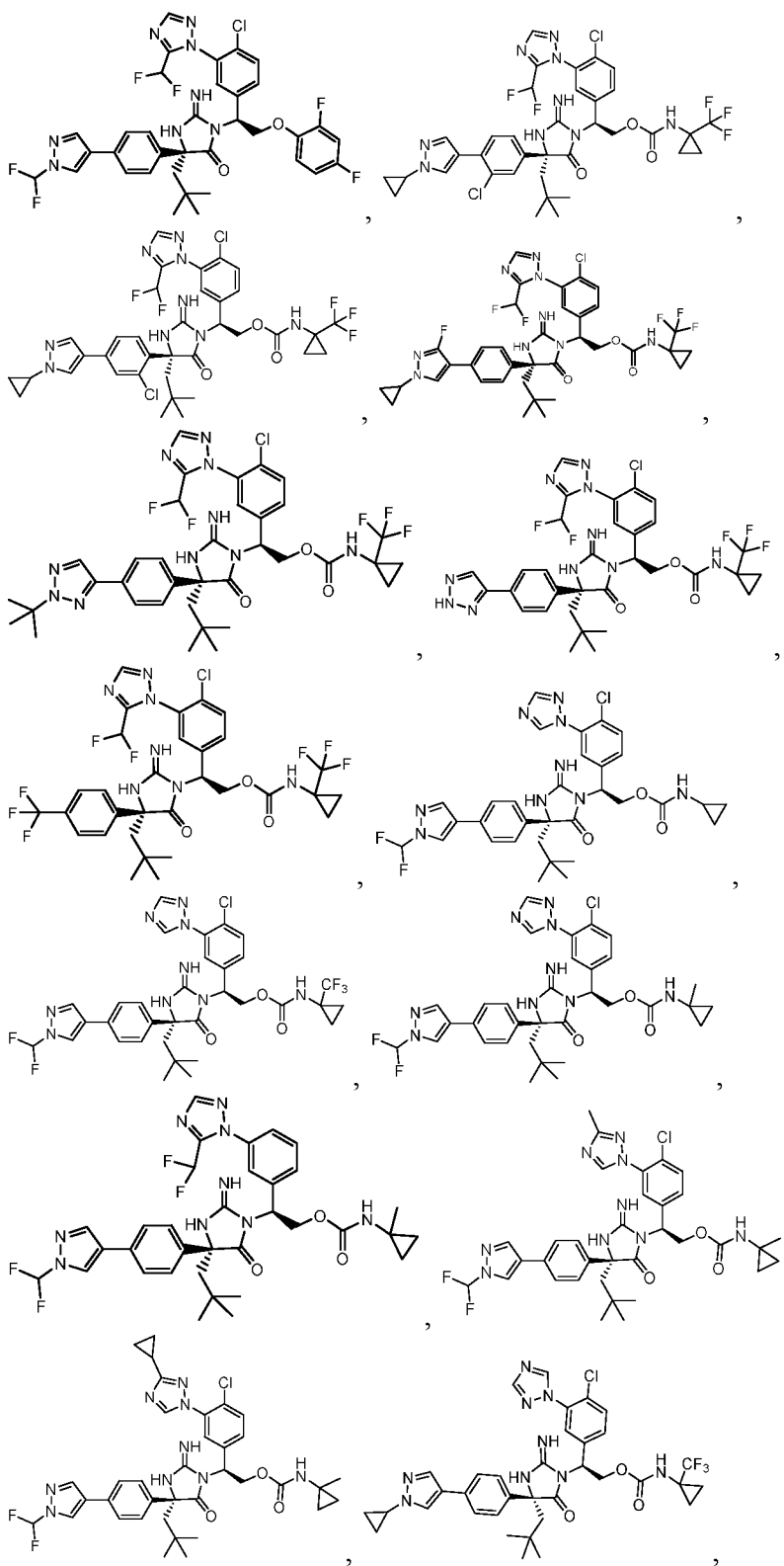


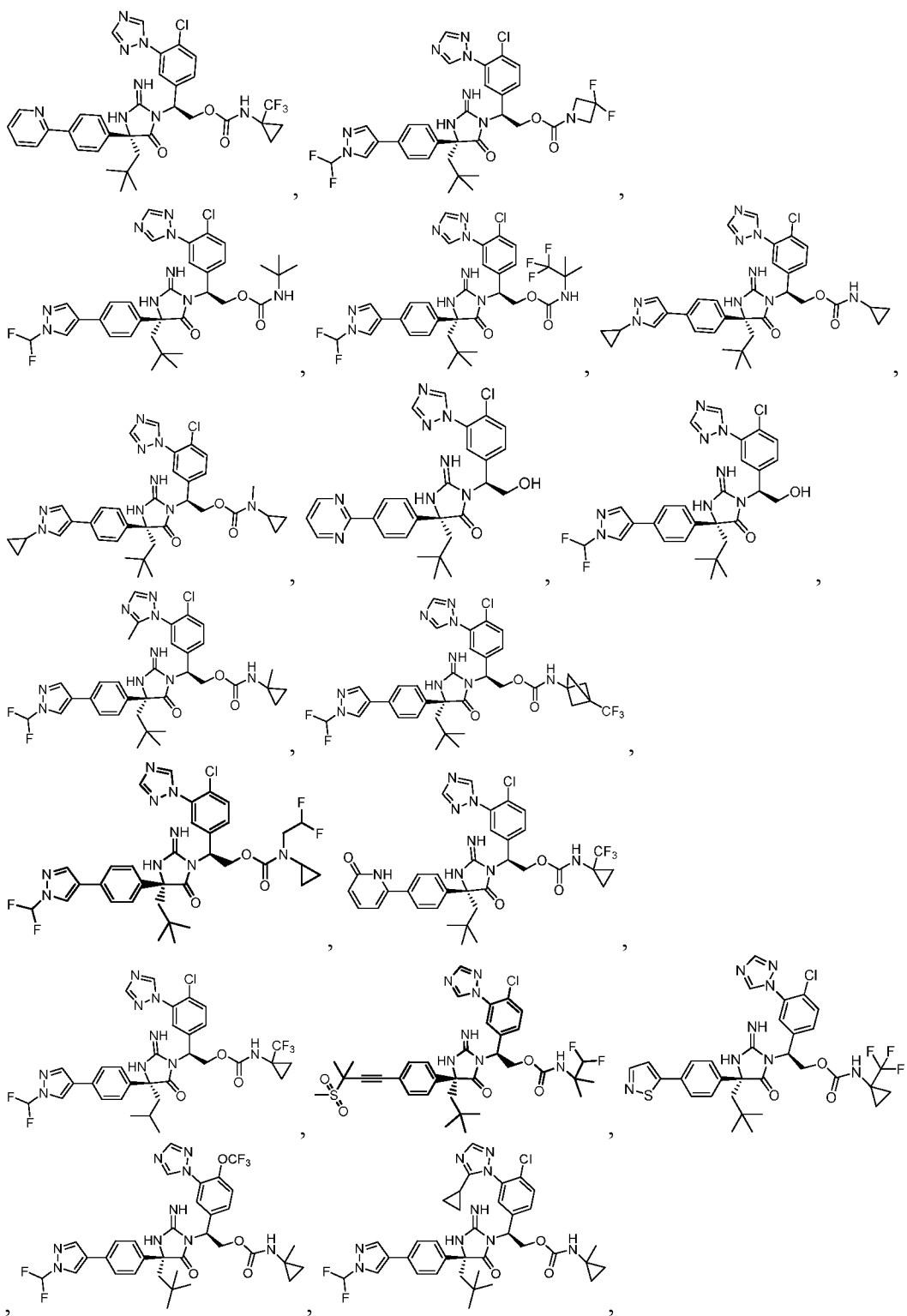


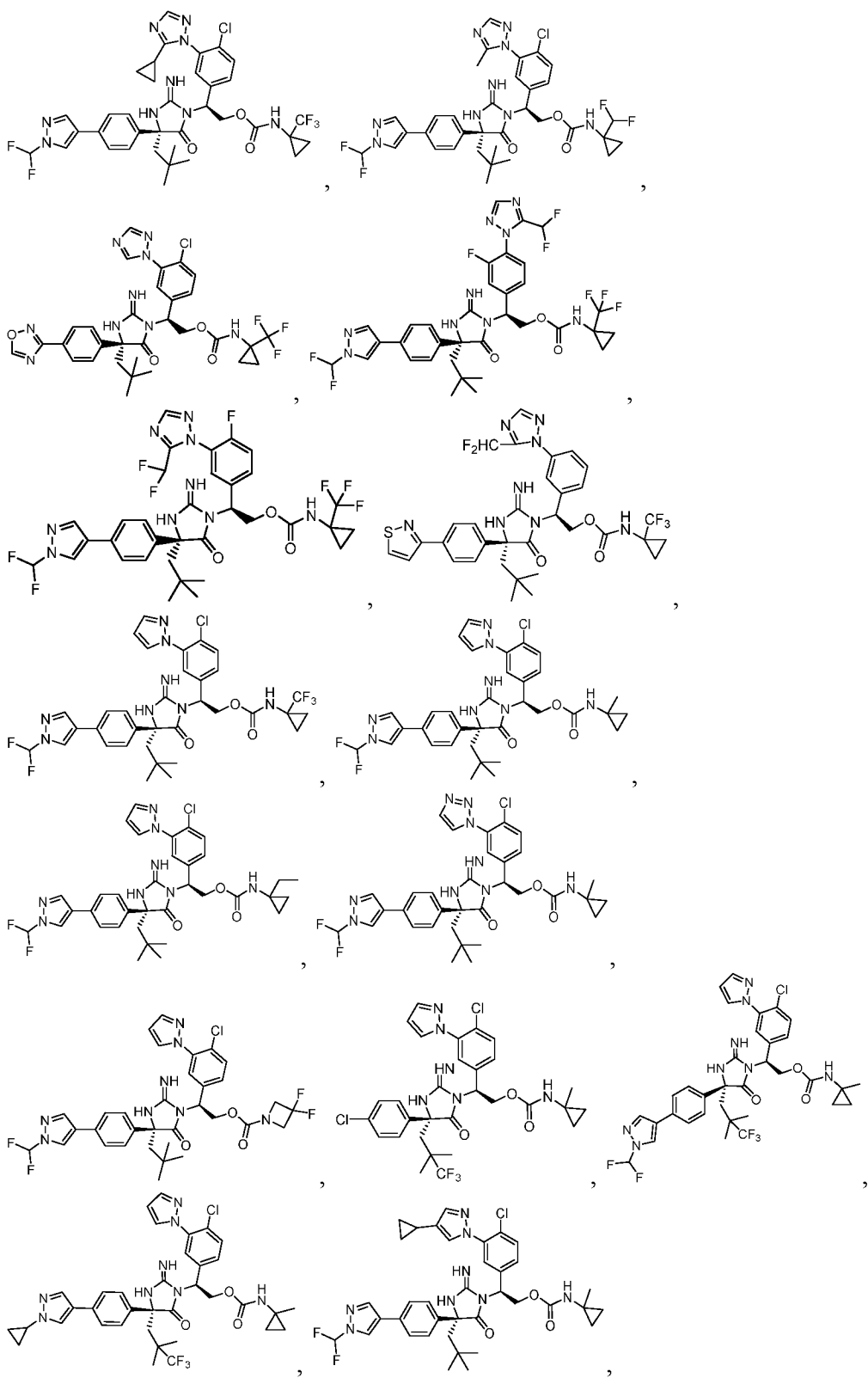


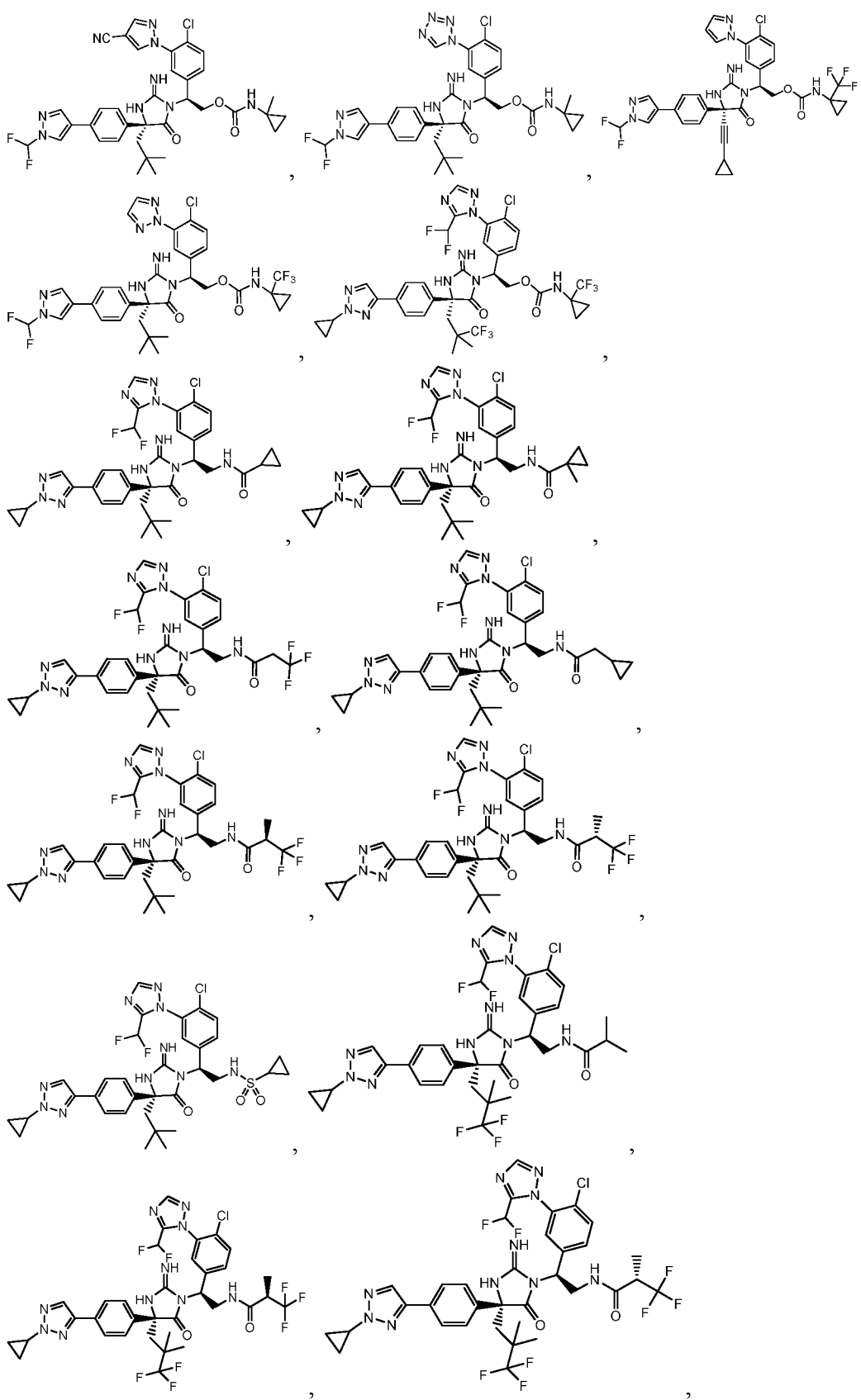


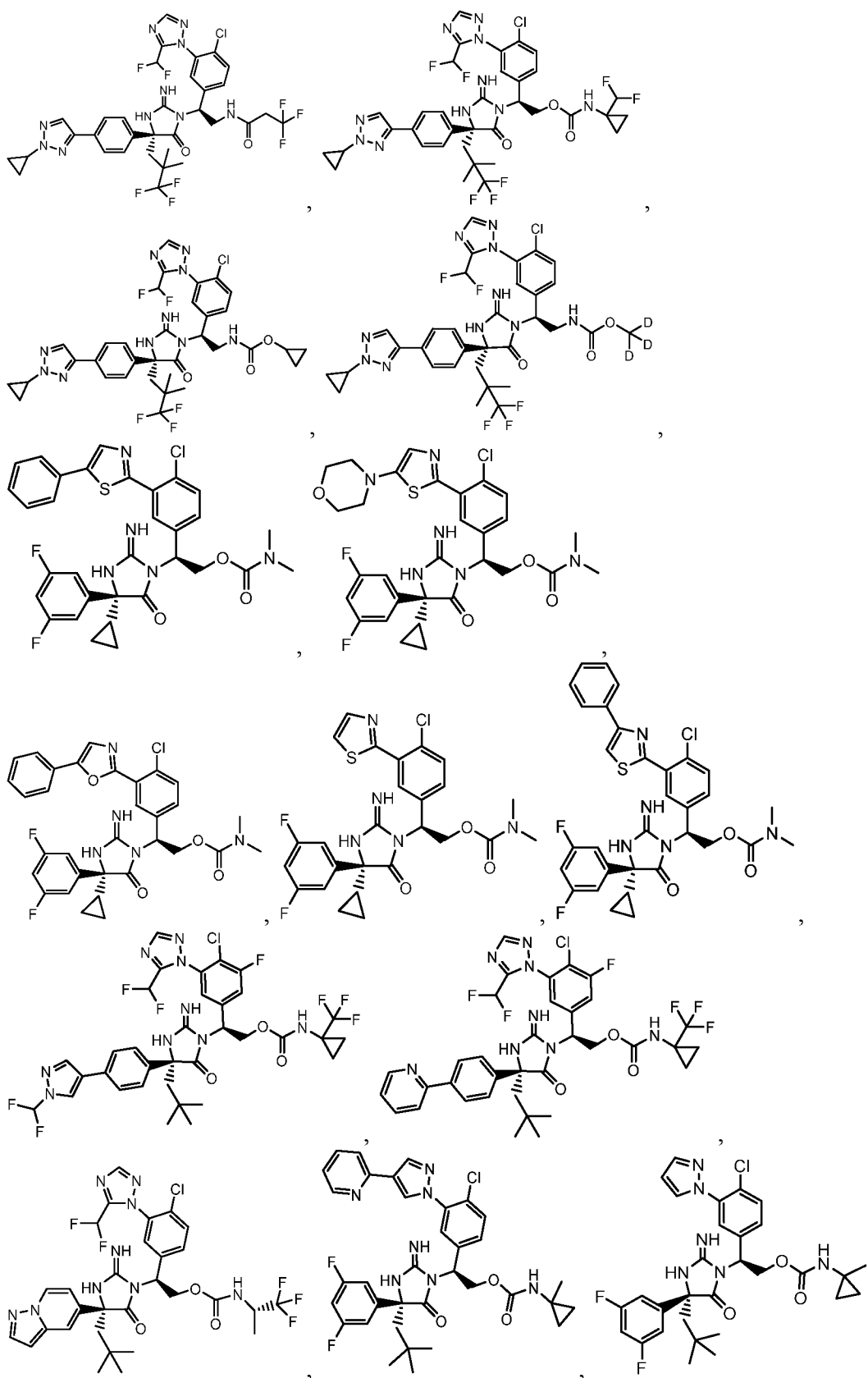


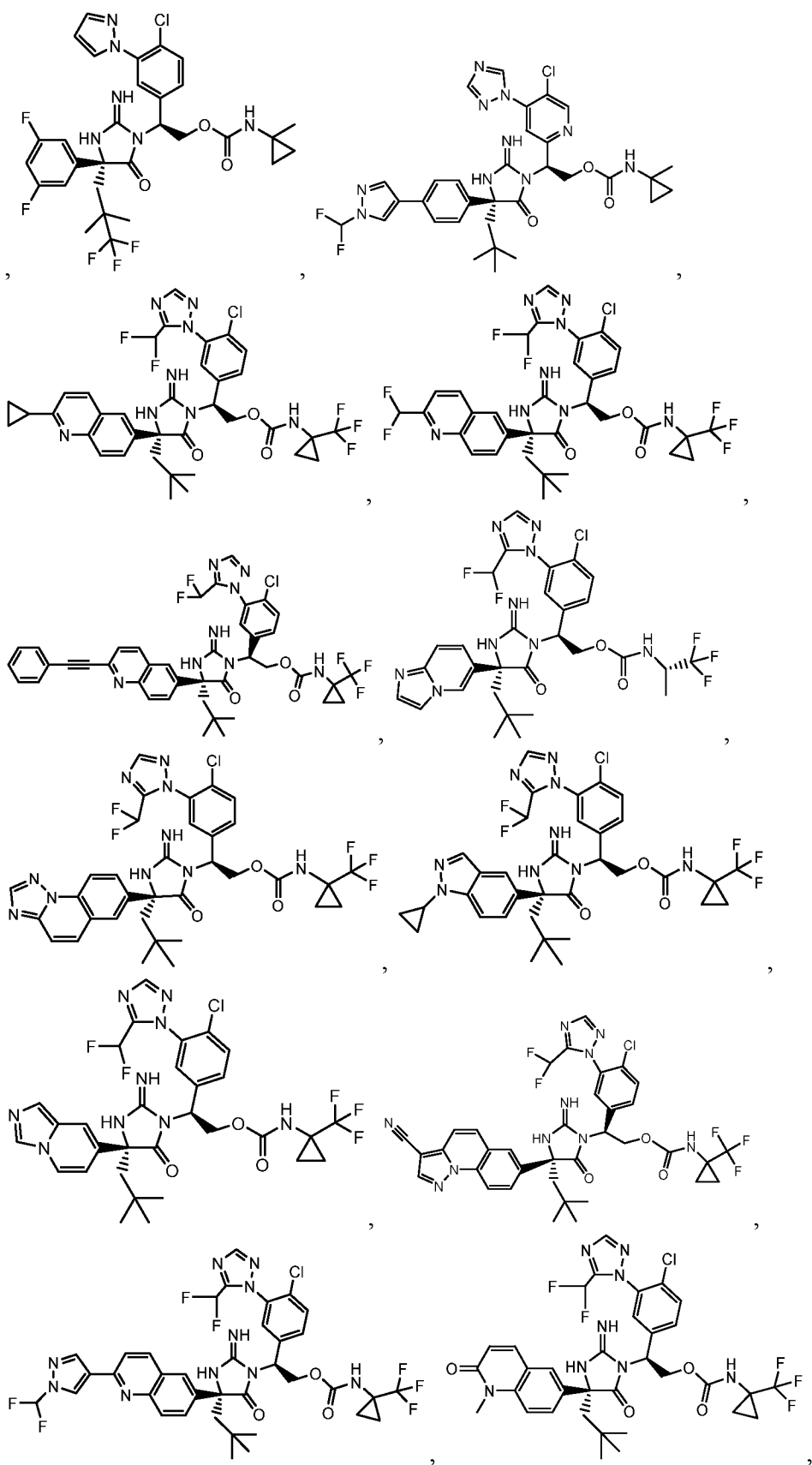


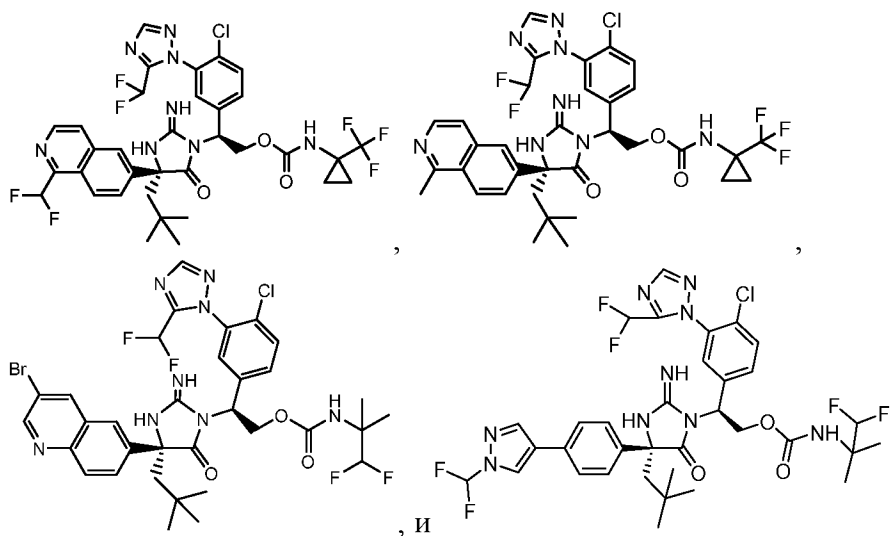






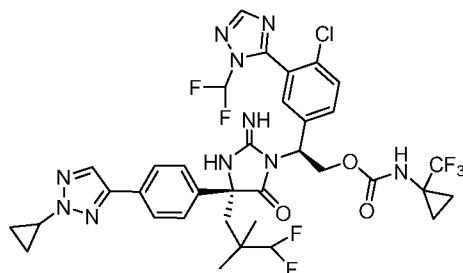






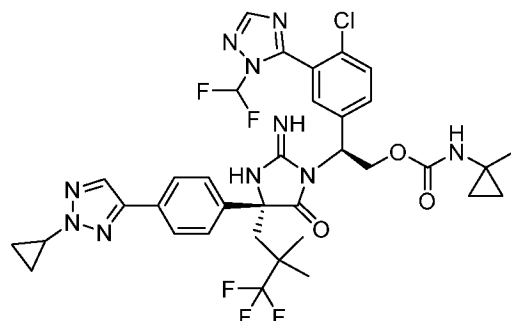
или его фармацевтически приемлемая соль.

41. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



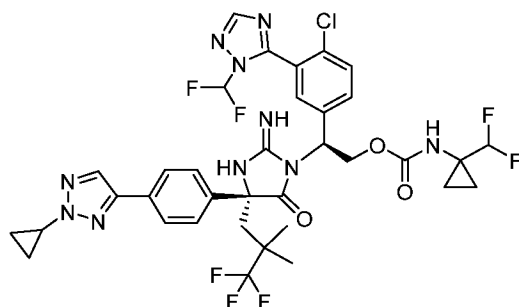
или его фармацевтически приемлемую соль.

42. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



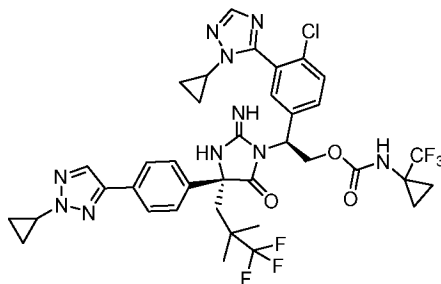
или его фармацевтически приемлемую соль.

43. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



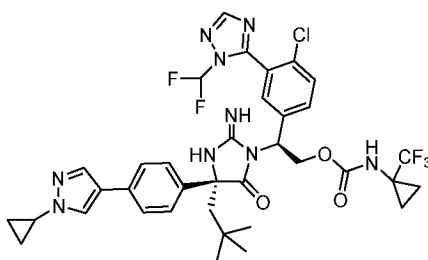
или его фармацевтически приемлемую соль.

44. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

45. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–45 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

47. Фармацевтическая композиция по п. 46, дополнительно содержащая один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента.

48. Фармацевтическая композиция по п. 47, отличающаяся тем, что указанные дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных препаратов против ВИЧ, других препаратов против ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического сайта (или аллостерических ингибиторов) интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических агентов, конъюгатов антитело-лекарственное соединение, генных модификаторов, генных редакторов (таких как CRISPR/Cas9, нуклеазы с цинковыми пальцами, хоуминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточных терапевтических препаратов (таких как Т-клетки с химерными антигенными рецепторами, CAR-T и сконструированные рецепторы Т-клеток), ингибиторов созревания ВИЧ, агентов для реверсирования латентности, соединений, направленно воздействующих на капсиду ВИЧ, иммунотерапии, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов белка матрикса р17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидилпролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфид-изомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов метилтрансферазы ДНК, модуляторов гена Vif ВИЧ, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора вирусной инфективности ВИЧ-1, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы-3 смешанного происхождения (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрин, ингибиторов нуклеопротеина, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов белка 1, содержащего домен СОММ, ингибиторов рибонуклеазы Н ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов дендритного ICAM-3-захватывающего

неинтегрина, 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 геликазы DDX3X РНК, комплексных ингибиторов примирования обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДН-оксидазы, фармакокинетических энхансеров, генной терапии ВИЧ и вакцин против ВИЧ, или любой их комбинации.

49. Фармацевтическая композиция по п. 47, отличающаяся тем, что дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из соединений-ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных 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 капсид, фармакокинетических энхансеров и других препаратов для лечения ВИЧ, или любые их комбинации.

50. Фармацевтическая композиция по пп. 47-49, отличающаяся тем, что дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из абакавир сульфата, биктегравира, тенофовира, тенофовир дизопроксила, тенофовир дизопроксил фумарата, тенофовир дизопроксил гемифумарата, тенофовир алафенамида и тенофовир алафенамид гемифумарата.

51. Фармацевтическая композиция по пп. 47-49, отличающаяся тем, что дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из тенофовир алафенамида, тенофовир алафенамид фумарата и тенофовир алафенамид гемифумарата.

52. Способ лечения или предупреждения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-45 или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

53. Способ по п. 52, включающий введение указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами.