(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191462 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.25

(22) Дата подачи заявки
2019.11.26

(51) Int. Cl. ***C07D 403/12*** (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
C07D 211/56 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)

(54) ЦИКЛИЧЕСКИЕ ТЕТРАМЕРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ ПРОПРОТЕИН-КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН ТИПА 9 (PCSK9) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

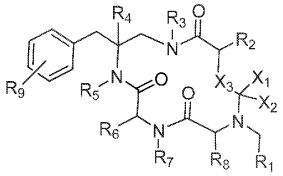
(31) **62/772,030; 62/924,828**
(32) **2018.11.27; 2019.10.23**
(33) **US**
(86) **PCT/IB2019/060201**
(87) **WO 2020/110009 2020.06.04**

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Брайнер Карин, Декристофер Брайан Эддисон, Флайер Алек Натансон, Голосов Андрей Александрович (US), Гроше Филипп (CH), Лю Юджин Юэцзинь, Мао Джастин Йик Чинг, Монович Лорен Джилкрист, Пател Таджешь Джейпракаш, Санчес Карина Кристина, Су Ляньшэн, Ян Лихуа, Чжэн Жуй (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам PCSK9, применимым в лечении заболеваний, связанных с метаболизмом холестерина, липидов, и других заболеваний, в развитии которых участвует PCSK9, имеющим формулу (I)



или их фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, их стереоизомеру, N-оксиду или таутомеру, где R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, X_1, X_2 и X_3 описаны в данном документе.

202191462 A1

202191462 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568141EA/026

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ТЕТРАМЕРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ ПРОПРОТЕИН-КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН ТИПА 9 (PCSK9) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/772030, поданной 27 ноября 2018 года, и предварительной заявке на патент США № 62/924828, поданной 23 октября 2019 года, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение направлено на модуляторы пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), применимые в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с протеазой PCSK9. В частности, настоящее изобретение касается соединений и композиций, которые ингибируют PCSK9, способов лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с PCSK9, и способов синтеза таких соединений.

Предпосылки изобретения

Пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) является представителем секреторных субтилаз семейства субтилизиновых сериновых протеаз и экспрессируется во многих тканях и типах клеток. Белок PCSK9 содержит сигнальную последовательность, продомен, каталитический домен, содержащий консервативную триаду остатков (D186, H226 и S386), и С-концевой домен и синтезируется в виде растворимого предшественника с молекулярной массой 74 кДа, который подвергается автокаталитическому расщеплению в эндоплазматическом ретикулуме. Было показано, что автокаталитическая активность необходима для секреции.

PCSK9 оказывает явно выраженные эффекты в отношении уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) в плазме крови посредством модуляции рецепторов липопротеинов низкой плотности (LDLR) в печени, основного пути, с помощью которого холестерин устраняется из кровотока. PCSK9 связывает LDLR и направляет его к разрушению в лизосомах, тем самым обеспечивая повышение уровней LDL-C в плазме крови и, в свою очередь, риск коронарной болезни сердца (CHD). (Maxwell K. N., Proc. Natl. Acad. Sci., 101, 2004, 7100-7105; Park, S. W., J. Biol. Chem. 279, 2004, 50630-50638; Lagace T.A., et. al. J. Clin. Invest. 2006, 116(11):2995-3005). Было показано, что сверхэкспрессия мышиного или человеческого PCSK9 у мышей обуславливает увеличение общего уровня холестерина и уровня LDL-C и существенное снижение содержания белка LDLR в печени, при этом не наблюдается эффекта в отношении уровней мРНК, SREBP или ядерно-цитоплазматического соотношения содержания белка SREBP. (Maxwell K. N., Proc. Natl. Acad. Sci. 101, 2004, 7100-7105). Более того, также было показано, что мутации в PCSK9, которые обуславливают потерю функции PCSK9, в мышиных моделях обеспечивают понижение общего уровня холестерина и уровня LDL-C. (Cohen, J. C., et al., N. Engl. J. Med.,

354, 2006, 1264-1272). Таким образом, результаты указывают на то, что модуляция PCSK9 приводит к снижению уровней белка LDLR.

Также осуществляли делецию гена PCSK9 у мышей. Для мышей с нокаутом PCSK9 показали снижение уровней холестерина в плазме крови на примерно 50% и повышенную чувствительность к статинам при снижении содержания холестерина в плазме крови (Rashid, S., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2005, 102:5374-5379). Генетические данные в отношении человека полностью подтверждают роль PCSK9 в гомеостазе LDL. Связь между PCSK9 и уровнями LDL-C в плазме крови была впервые установлена в результате открытия миссенс-мутаций PCSK9 у пациентов с аутосомно-доминантной формой наследственной гиперхолестеринемии (Abifadel, M., et al., Nature, 2003, 34:154-6). Пациенты, несущие мутантные аллели PCSK9 с приобретением функции, имеют повышенные уровни LDL-C в плазме крови и преждевременную CHD, при этом пациенты с мутантными аллелями PCSK9 с потерей функции имеют заметно сниженный уровень LDL-C в плазме крови и защищены от CHD.

PCSK9 также участвует в метаболизме липопротеина (a) (Lp(a)). Lp(a) представляет собой проатерогенный липопротеин, состоящий из частицы LDL, ковалентно связанной с apoLp(a). Генетические исследования человека указывают на то, что Lp(a) взаимосвязан с риском CHD. Было показано, что терапевтические антитела к PCSK9 в значительной степени снижают уровни Lp(a) у пациентов с гиперхолестеринемией. (Desai, N.R., et. al., Circulation. 2013, 128(9):962-969; Lambert, G., et. al., Clin. Sci., 2017, 131, 261-268). Пациенты, получающие терапию статинами, которых лечили моноклональным антителом к PCSK9, показали снижение уровней Lp(a) на вплоть до 32% по сравнению с плацебо. (Desai N.R., et. al., Circulation. 2013, 128(9):962-969).

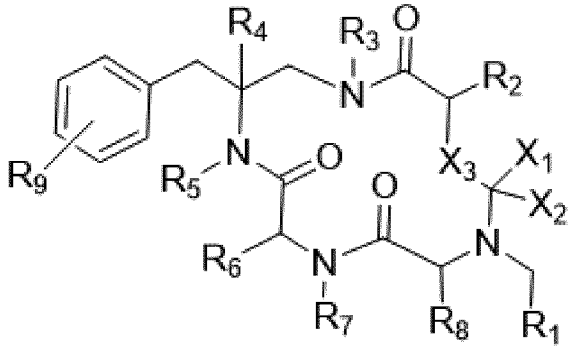
В дополнение к влиянию на сердечно-сосудистую систему, PCSK9 играет важную роль в развитии сепсиса - угрожающего жизни состояния, обусловленного ответом организма на инфекцию. Было показано, что сверхэкспрессия PSCK9 у мышей с сепсисом приводит к обострению сепсиса вследствие усиления воспаления, в то же время было показано, что ингибирование PCSK9 приводит к снижению смертности. (Dwivedi, D. J., et al., Shock, 2016, 46(6), 672-680). Более того, в исследованиях с помощью проточной цитометрии на клетках HepG2 человека было показано, что PCSK9 осуществляет отрицательную регуляцию поглощения грамотрицательного липополисахарида (LPS) гепатоцитами путем регуляции LDLR-опосредованного поглощения бактериальных липидов, представляющих собой липотейхоевую кислоту (LTA) и LPS, посредством LDL-зависимого механизма. (Grin, P.M., et al., Nature, 2018, 8(1):10496). Таким образом, ингибирование PCSK9 может обеспечивать излечение от сепсиса путем снижения иммунного ответа организма на инфекцию.

В настоящее время не существует известных низкомолекулярных ингибиторов PCSK9. Единственные известные представленные на рынке ингибиторы PCSK9 представляют собой антитела к PCSK9. Ингибирование PCSK9 с помощью низкомолекулярного ингибитора, следовательно, потенциально может представлять собой

лечение от ряда заболеваний, в том числе гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, воспаления сосудов, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, обогащенных триглицеридами липопротеинов (TRL), повышенного содержания триглицеридов, сепсиса, ксантомы и других нарушений. По данной причине остается необходимость в новых и высокоактивных низкомолекулярных ингибиторах PCSK9.

Краткое описание изобретения

Первый аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I),


(I),

и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам и таутомерам,

где

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O);

X_3 представляет собой -CH_2-, если каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), или X_3 представляет собой -O-, -NH- или

-N(C_1-C_6)алкил-, если X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O);

R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещены одним или несколькими R_{11};

R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_2-C_6)алкенил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил,

(C_3-C_7)циклоалкенил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_{18}, и карбоциклил, циклоалкенил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{19};

R_3 представляет собой H, D, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси или

(C_1-C_6)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним или несколькими

R_{14};

R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил; или

R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый из R_5 и R_7 независимо представляет собой H, D, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил,

(C_1-C_6)галогеналкокси или (C_1-C_6)гидроксиалкил, где (C_1-C_6)алкил необязательно замещен одним или несколькими D;

R_6 представляет собой (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси или

(C_1-C_6)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила;

R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или (C_1-C_6)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_3-C_7)карбоциклила, 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, -$NR_{16}R_{17}$ и

-$C(O)NR_{16}R_{17}$;

R_9 представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN;

R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{22};

каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый R_{14} в каждом случае независимо представляет собой D, $NR_{15}R_{15'}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила и

(C_1-C_6)галогеналкокси;

каждый из R_{15} и $R_{15'}$ независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый из R_{16} и R_{17} независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или

R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой (C_3-C_7)карбоциклил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил

или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{20};

каждый R_{19} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN; или

два R_{19} вместе, если они находятся при смежных атомах, образуют (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH и CN;

каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, оксо, -OH или CN; или

если R_{18} представляет собой карбоциклил или гетероциклил, два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O);

R_{21} представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, CN, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{23};

каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, $-CH_2(OCH_2CH_2)_{1\text{-}3}OCH_2CH_3$, -OH, CN или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH,

$-C(O)R_{24}R_{25}$, $-NR_{24}C(O)R_{25}$, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен $-NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила,

(C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$; и

каждый из R_{24} и R_{25} независимо представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, или (C_3-C_7)карбоциклил, необязательно замещенный одним - двумя (C_1-C_6)алкилами;

или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам, N-оксидам или таутомерам.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O);

X_3 представляет собой -CH_2-, если каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), или X_3 представляет собой -O-, -NH- или

-N(C_1-C_6)алкил-, если X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O);

R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещены одним или несколькими R_{11};

R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_2-C_6)алкенил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил,

(C_3-C_7)циклоалкенил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_{18}, и карбоциклил, циклоалкенил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{19};

R_3 представляет собой H, D, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси или

(C_1-C_6)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_{14};

R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил; или

R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый из R_5 и R_7 независимо представляет собой H, D, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил,

(C_1-C_6)галогеналкокси или (C_1-C_6)гидроксиалкил, где (C_1-C_6)алкил необязательно замещен одним или несколькими D;

R_6 представляет собой (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси или

(C_1-C_6)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила;

R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или (C_1-C_6)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_3-C_7)карбоциклила, 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, -$NR_{16}R_{17}$ и

-C(O)$NR_{16}R_{17}$;

R_9 представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN;

R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{22};

каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый R_{14} в каждом случае независимо представляет собой D, $NR_{15}R_{15'}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила и

(C_1-C_6)галогеналкокси;

каждый из R_{15} и $R_{15'}$ независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый из R_{16} и R_{17} независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или

R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой (C_3-C_7)карбоциклил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{20};

каждый R_{19} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN; или

два R_{19} вместе, если они находятся при смежных атомах, образуют (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH и CN;

каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, оксо, -OH или CN; или

если R_{18} представляет собой карбоциклил или гетероциклил, два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O);

R_{21} представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, CN, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-

членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{23};

каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой галоген, $(C_1\text{-}C_6)$алкил, $(C_1\text{-}C_6)$алкокси,

$(C_1\text{-}C_6)$галогеналкил, $(C_1\text{-}C_6)$галогеналкокси, $-CH_2(OCH_2CH_2)_{1\text{-}3}OCH_2CH_3$, -OH, CN или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, $(C_1\text{-}C_6)$алкила, $(C_1\text{-}C_6)$алкокси, $(C_1\text{-}C_6)$галогеналкила, $(C_1\text{-}C_6)$галогеналкокси, -OH,

$-C(O)R_{24}R_{25}$, $-NR_{24}C(O)R_{25}$, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_6)$алкила и $-N((C_1\text{-}C_6)\text{алкил})_2$, и алкил необязательно замещен $-NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, $(C_1\text{-}C_6)$алкила, $(C_1\text{-}C_6)$алкокси, $(C_1\text{-}C_6)$галогеналкила,

$(C_1\text{-}C_6)$галогеналкокси, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_6)$алкила и $-N((C_1\text{-}C_6)\text{алкил})_2$; и

каждый из R_{24} и R_{25} независимо представляет собой H, $(C_1\text{-}C_6)$алкил или $(C_3\text{-}C_7)$карбоциклил;

или его фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на его основе, его стереоизомерам, N-оксидам или таутомерам.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении, предупреждении, уменьшении тяжести или замедлении прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, или для применения в лечении, предупреждении, уменьшении тяжести или замедлении прогрессирования заболевания или нарушения, для которых требуется ингибирование PCSK9 или активности PCSK9.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, предупреждения, уменьшения тяжести или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, или для лечения, предупреждения, уменьшения тяжести или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, для которых требуется ингибирование PCSK9 или активности PCSK9.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, уменьшения тяжести или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, или для лечения, предупреждения, уменьшения тяжести или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, для которых требуется ингибирование PCSK9 или активности PCSK9.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, уменьшения тяжести или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, включающему стадию введения пациенту,

нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, уменьшения тяжести или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, или заболевания или нарушения, для которых требуется ингибирование PCSK9 или активности PCSK9, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов, ксантомы, заболевания периферических артерий, сепсиса, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL или повышенного содержания триглицеридов, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу (i) снижения содержания Lp(a), (ii) снижения уровней Lp(a) в плазме крови, (iii) снижения уровней Lp(a) в сыворотке крови, (iv) снижения уровней сывороточного TRL или LDL, (v) снижения уровней сывороточных триглицеридов, (vi) снижения содержания LDL-C, (vii) снижения общих концентраций apoB в плазме крови, (viii) снижения содержания LDL apoB, (ix) снижения содержания TRL apoB или (x) снижения содержания холестерина, отличного от HDL-C, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к способу (i) снижения содержания LDL-C, (ii) снижения общих концентраций аполипопротеина B (apoB), (iii) снижения содержания LDL apoB, (iv) снижения содержания TRL apoB или (v) снижения содержания холестерина, отличного от HDL-C, и их комбинаций у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу обеспечения снижения общей концентрации в плазме крови маркера, выбранного из (i) LDL-C, (ii) apoB, (iii) LDL apoB, (iv) TRL apoB и (v) холестерина, отличного от HDL-C, и их комбинаций, у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической

композиции, содержащей (например, в терапевтически эффективном количестве) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей (например, в терапевтически эффективном количестве) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу модулирования PCSK9, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования PCSK9, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности PCSK9, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу обеспечения снижения содержания LDL-C у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с обеспечением таким образом снижения содержания LDL-C у пациента.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, которые выбраны из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, воспаления сосудов, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL, повышенного содержания триглицеридов, сепсиса и ксантомы.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или

нарушения, опосредованных PCSK9.

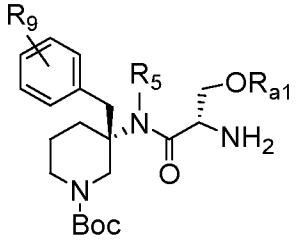
Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с ингибированием активности PCSK9.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в лечении заболевания, ассоциированного с ингибированием активности PCSK9.

В определенных аспектах модулирующие или ингибирующие PCSK9 соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с другими соединениями, в том числе другими модулирующими или ингибирующими PCSK9 средствами или другими терапевтическими средствами.

Соответственно, в другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации, содержащей (например, в терапевтически эффективном количестве) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько терапевтически активных средств.

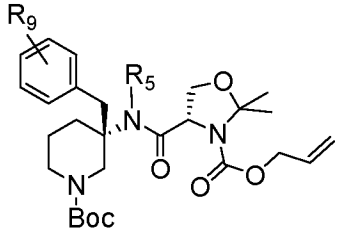
Другой аспект настоящего изобретения относится к способу изготовления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, стереоизомеров, N-оксидов или таутомеров,



(II),

где каждый из R_{a1} и R_5 независимо представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), включающему:

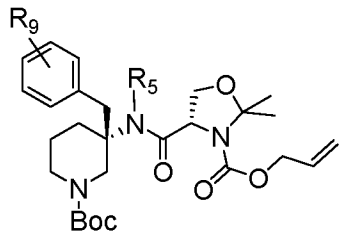
(a) алкилирование соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, стереоизомеров, N-оксидов или таутомеров,



(IIa),

где R_5 представляет собой H, и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I),

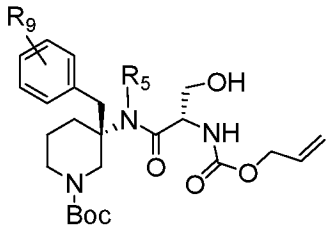
с помощью алкилгалогенида (например, метилйодида, этилйодида и т. д.) и основания (например, NaH) в растворителе (например, DMF, ацетонитриле и т. д.) и при низкой температуре с получением соединения формулы (IIb),



(IIb),

где R_5 представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, стереоизомеров, N-оксидов или таутомеров,

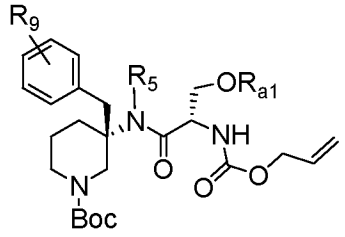
(b) осуществление реакции соединения формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, стереоизомеров, N-оксидов или таутомеров с кислотой (например, трифторуксусной кислотой) в растворителе (например, дихлорметане) затем с Boc_2O и основанием (например, N, N-диизопропилэтиламином (DIPEA)) с образованием соединения формулы (IIc),



(IIc),

где R_5 представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, стереоизомеров, N-оксидов или таутомеров;

(c) алкилирование соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, стереоизомеров, N-оксидов или таутомеров с помощью алкилирующего средства (например, метилйодида, этилйодида и т. д.) в растворителе (например, DMF, ацетонитриле и т. д.) и необязательно с оксидом металла (например, оксидом серебра(I) (AgO) и т. д.) с получением соединения формулы (IId),



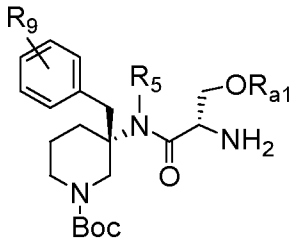
(IId),

где каждый из R_{a1} и R_5 независимо представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, стереоизомеров, N-оксидов или таутомеров; и

(d) дезаллилирование соединения формулы (IId) с помощью палладиевого катализатора (например, тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) ($Pd(PPh_3)_4$) и т. д.) и *N, N*-диметилтриметилсилиламина в растворителе (например, DCM и т. д.) с получением соединения формулы (II). В одном варианте осуществления палладиевый катализатор

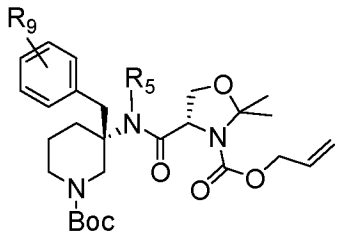
представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) ($Pd(PPh_3)_4$).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, стереоизомеров, N-оксидов или таутомеров,



(II),

где R_{a1} представляет собой H, R_5 представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), включающему осуществление реакции соединения формулы (IIb),



(IIb),

где R_5 представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), с палладиевым катализатором (например, тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) ($Pd(PPh_3)_4$) и т. д.) и *N, N*-диметилтриметилсилиламином в растворителе (например, DCM и т. д.) с получением соединения формулы (II). В одном варианте осуществления палладиевый катализатор представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) ($Pd(PPh_3)_4$).

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В данном описании форма единственного числа также включает множественное число, если контекст явно не предписывает иное. Хотя при осуществлении на практике и тестировании настоящего изобретения могут применяться способы и материалы, сходные с описанными в данном документе или эквивалентные им, ниже описаны подходящие способы и материалы. Все публикации, заявки на патент, патенты и другие литературные источники, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки. Предполагается, что литературные источники, цитируемые в данном документе, не являются предыдущим уровнем техники по отношению к заявленному изобретению. В случае противоречий настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предполагаются как ограничивающие.

Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, которые способны модулировать активность PCSK9. В настоящем изобретении раскрыты способы лечения, предупреждения или уменьшения тяжести заболевания или нарушения, в развитии которых участвует PCSK9, путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера. Способы по настоящему изобретению можно использовать в лечении различных зависящих от PCSK9 заболеваний или нарушений путем модулирования или ингибирования PCSK9. Ингибирование или модулирование PCSK9 предоставляет новый подход к лечению, предупреждению или уменьшению тяжести заболеваний, включая без ограничения гиперхолестеринемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, ситостеролемию, атеросклероз, артериосклероз, коронарную болезнь сердца, заболевание периферических сосудов (включая заболевания аорты и цереброваскулярное заболевание), заболевание периферических артерий, воспаление сосудов, повышенное содержание Lp(a), повышенное содержание LDL, повышенное содержание TRL, повышенное содержание триглицеридов, сепсис и ксантому.

Соединения по настоящему изобретению, ввиду ингибирования PCSK9, обладают практической ценностью в лечении гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, воспаления сосудов, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL (например, повышенного содержания VLDL и/или хиломикронов), повышенного содержания триглицеридов, сепсиса и ксантомы.

Например, соединения формулы (I) по настоящему изобретению связываются с PCSK9 и тем самым ингибируют PCSK9 и/или активность PCSK9, так как PCSK9 более не способен связывается с рецепторами липопротеинов низкой плотности (LDLR) или любыми другими целевыми рецепторами. Например, если PCSK9 заблокирован, большее количество LDLR используется повторно и присутствует на поверхности клеток, обеспечивая удаление LDL-частиц из внеклеточной жидкости. Следовательно, блокирование PCSK9 может обуславливать понижение концентрации LDL-частиц в крови.

Соответственно, соединения по настоящему изобретению следовательно могут быть потенциально применимыми в лечении, предупреждении, уменьшении тяжести или замедлении прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, или заболевания или нарушения, в развитии которых участвует PCSK9, а также состояний, заболеваний и нарушений, при которых вследствие модулирования PCSK9 или активности PCSK9 получают положительный результат.

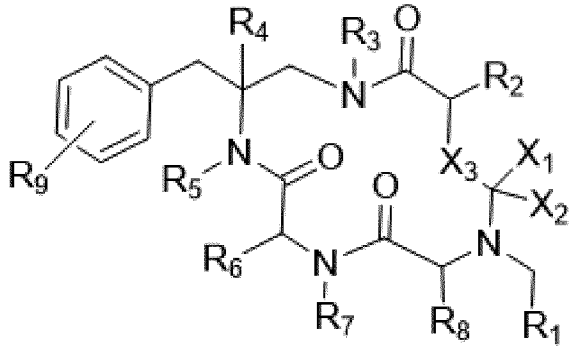
Кроме того, соединения по настоящему изобретению следовательно могут быть потенциально применимыми в лечении, предупреждении, уменьшении тяжести или замедлении прогрессирования заболевания или нарушения, для которых требуется

ингибирование PCSK9 или активности PCSK9.

Такие заболевания и нарушения включают заболевания или нарушения, выбранные из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, воспаления сосудов, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL (например, повышенного содержания VLDL и/или хиломикронов), повышенного содержания триглицеридов, сепсиса и ксантомы.

Далее описаны различные варианты осуществления настоящего изобретения. Следует понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, могут использоваться в комбинации с другими указанными признаками из других вариантов осуществления для получения дополнительных вариантов осуществления.

В первом аспекте настоящего изобретения описаны соединения формулы (I),


(I),

и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, стереоизомеры, N-оксиды и таутомеры, где R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, X_1, X_2, и X_3 являются такими, как описано в данном документе выше.

Подробности настоящего изобретения изложены в сопутствующем описании, приведенном ниже. Хотя при осуществлении на практике или тестировании настоящего изобретения могут применяться способы и материалы, сходные с описанными в данном документе или эквивалентные им, здесь описываются иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа также включает множественное число, если контекст явно не предписывает иное. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Определение используемых терминов и условных обозначений

Термины, которым не дается определение в данном документе, должны интерпретироваться так, как будет понятно специалисту в данной области техники на основании раскрытия и контекста. Тем не менее, в последующем описании и прилагаемой

формуле изобретения будут использоваться следующие термины, общепринятые, если не указано иное, определения и условные обозначения которых приведены ниже.

Химическая номенклатура, термины и условные обозначения

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указывается перед группой, и, например, (C_1-C_{10})алкил означает алкильную группу или радикал, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. Как правило, для групп, содержащих две или более подгрупп, последняя названная группа является точкой присоединения радикала, например, "алкиларил" означает одновалентный радикал формулы алкиларил-, тогда как "арилалкил" означает одновалентный радикал формулы арилалкил-. Кроме того, использование термина, обозначающего одновалентный радикал, в случае, где является подходящим двухвалентный радикал, должно толковаться как обозначение соответствующего двухвалентного радикала и наоборот. Если не указано иное, преимущественную силу имеют общепринятые определения терминов, и подразумеваются и достигаются общепринятые валентности стабильных атомов во всех формулах и группах. Форма единственного числа, используемая в настоящем раскрытии, относится к одному или нескольким (например, к по меньшей мере одному) грамматическим объектам, определяемым этой формой. В качестве примера, "элемент" означает один элемент или несколько элементов.

Термин "и/или", используемый в настоящем раскрытии, означает либо "и", либо "или", если не указано иное.

Термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может быть полностью насыщенной алкильной цепью (например, исключительно углеводородной). В качестве альтернативы, такая же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, она в любой точке цепи может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим описанным в данном документе заместителем. Таким образом, термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент может содержать другие функциональные группы, но не обязательно содержит любые дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые при необязательном замещении описываемых групп, включают без ограничения галоген, оксо, -OH, -CN, -COOH, $-CH_2CN$, -O-(C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкоксигруппу, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -O-(C_2-C_6)алкенил, -O-(C_2-C_6)алкинил, (C_2-C_6)алкенил, (C_2-C_6)алкинил, -OH, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)(C_1$-$C_6)$алкил, $-C(O)(C_1$-$C_6)$алкил, $-OC(O)O(C_1$-$C_6)$алкил, $-NH_2$, $-NH((C_1$-$C_6)$алкил), $-N((C_1$-$C_6)$алкил)$_2$, $-NHC(O)(C_1$-$C_6)$алкил, $-C(O)NH(C_1$-$C_6)$алкил, $-S(O)_2(C_1$-$C_6)$алкил, $-S(O)NH(C_1$-$C_6)$алкил и $S(O)N((C_1$-$C_6)$алкил)$_2$. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Как используется в данном документе, "необязательно замещенный" также означает замещенный или незамещенный, значение которых описано ниже.

Термин "замещенный" означает, что указанная группа или фрагмент имеют один или несколько подходящих заместителей, причем заместители могут соединяться с указанной группой или фрагментом в одном или нескольких положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом может указывать на то, что циклоалкил присоединяется к одному атому арила с помощью связи или путем конденсирования с арилом и распределения в общее пользование двух или более атомов.

Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей.

Если конкретно не указано иное, "арил" означает циклическую ароматическую углеводородную группу, содержащую 1-3 ароматических кольца, в том числе моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если она содержит два ароматических кольца (бициклическая группа и т. д.), то ароматические кольца арильной группы необязательно соединены в одной точке (например, бифенил) или конденсированы (например, нафтил). Арильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, например 1-5 заместителями, в любой точке присоединения. Иллюстративные заместители включают без ограничения -H, -галоген, -CN, -O-(C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкил, -O-(C_2-C_6)алкенил, -O-(C_2-C_6)алкинил, (C_2-C_6)алкенил, (C_2-C_6)алкинил, -OH, $-OP(O)(OH)_2$, -OC(O)(C_1-C_6)алкил, -C(O)(C_1-C_6)алкил, -OC(O)O(C_1-C_6)алкил, NH_2, NH((C_1-C_6)алкил), N((C_1-C_6)алкил)$_2$, $-S(O)_2$-(C_1-C_6)алкил, -S(O)NH(C_1-C_6)алкил и S(O)N((C_1-C_6)алкил)$_2$. Заместители сами необязательно замещены. Кроме того, если они содержат два конденсированных кольца, арильные группы необязательно содержат ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы таких арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталинил, тетрагидробензоаннуленил и т. п.

Если конкретно не указано иное, "гетероарил" означает одновалентный моноциклический ароматический радикал с 5-24 атомами в кольце или полициклический ароматический радикал, содержащий один или несколько гетероатомов в кольце, выбранных из N, O или S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой C. Как используется в данном документе, гетероарил также означает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают без ограничения фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиридил-N-оксид, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-c]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-c]пиридинил, пирроло[3,2-c]пиридинил, пиразоло[3,4-c]пиридинил, тиено[3,2-c]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил,

дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бенз[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразол[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1Δ^2-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b, d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-c]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, фуро[2,3-b]пиридинил, бензтиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[l,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бенз[c][1,2,5]оксадиазолил, 1,3-дигидро-2H-бенз[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2H-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3H-индолил и их производные. Кроме того, если они содержат два конденсированных кольца, арильные группы, определенные в данном документе, могут содержать ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы таких гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин,3,4-дигидро-lH-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

"Галоген" или "галогено" означает фтор, хлор, бром или йод.

"Алкил" означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода. Примеры (C_1-C_6)алкильной группы включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

"Алкоксигруппа" означает насыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода, содержащий концевой "O" в цепи, например -O(алкил). Примеры алкоксигрупп включают без ограничения метокси-, этокси-, пропокси-, бутокси-, трет-бутокси- или пентоксигруппы.

"Алкенил" означает ненасыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. "Алкенильная" группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь в алкенильной группе может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, *н*-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной и может быть линейной или разветвленной.

"Алкинил" означает ненасыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. "Алкинильная" группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают этинил,

пропаргил, *н*-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

"Циклоалкил" означает моноциклическое или полициклическое насыщенное углеродное кольцо, содержащее 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил и их производные. (C_3-C_8)циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть конденсированной (например, декалин) или мостиковой (например, норборнан).

"Карбоциклил" означает моноциклическое или полициклическое насыщенное или частично ненасыщенное углеродное кольцо, содержащее 3-18 атомов углерода (например, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и т. д.). Примеры карбоциклильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил и их производные. (C_3-C_8)карбоциклил представляет собой карбоциклильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Карбоциклильная группа может быть конденсированной (например, декалин) или мостиковой (например, норборнан).

Термин "циклоалкенил" означает частично ненасыщенное углеродное кольцо, содержащее 3-18 атомов углерода, предпочтительно 4-12 атомов углерода, и 1 или 2 двойные связи. Иллюстративные циклоалкенильные группы включают циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, циклогексадиенил и циклогептадиенил. (C_3-C_8)циклоалкенил представляет собой циклоалкенильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь.

"Гетероциклоалкил" означает насыщенное моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее углерод и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы (O, N или S), и при этом в нем нет делокализованных n электронов (ароматичность), общих для атомов углерода или гетероатомов в кольце. Гетероциклоалкильная кольцевая структура может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклоалкильных колец включают без ограничения оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолинил S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил, 1,4-диоксанил, дигидрофуранил, 1,3-диоксоланил, имидазолидинил, имидазолинил, дитиоланил и гомотропанил.

"Гетероциклил" означает насыщенное (например, гетероциклоалкильное кольцо) или частично ненасыщенное моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее

углерод и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы (O, N или S), и при этом в нем нет делокализованных n электронов (ароматичность), общих для атомов углерода или гетероатомов в кольце. Гетероциклильная кольцевая структура может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклильных колец включают без ограничения оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, дигидропирролидинил, пиридин-2(1H)-он, дигидропиридинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолинил S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил, 1,4-диоксанил, дигидрофуранил, 1,3-диоксоланил, имидазолидинил, имидазолинил, дитиоланил и гомотропанил.

"Гидроксиалкил" означает алкильную группу, замещенную одной или несколькими группами -OH. Примеры гидроксиалкильных групп включают HO-CH_2-, HO-CH_2CH_2- и CH_2-CH(OH)-.

"Галогеналкил" означает алкильную группу, замещенную одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т. д.

"Галогеналкокси" означает алкоксигруппу, замещенную одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтокси, трихлорметокси и т. д.

"Циано" означает заместитель, содержащий атом углерода, связанный с атомом азота тройной связью, например C≡N.

Термин "оксо", используемый в данном документе, относится к группе "-O $^{\ominus}$ ".

Термин "N-оксид" относится к атому кислорода, связанному одинарной связью (например, "оксо") с атомом азота (например, N-O $^{\ominus}$).

"Амино" означает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота (например, -NH_2).

Соль, пролекарство, производное и сольват - термины и условные обозначения

"Пролекарство" или "производное пролекарства" означают ковалентно связанное производное или носитель исходного соединения или активного лекарственного вещества, которое претерпевает по меньшей мере некоторое биопревращение перед тем, как проявлять свой(свои) фармакологический(фармакологические) эффект(эффекты). Как правило, такие пролекарства имеют метаболически отщепляемые группы и быстро превращаются in vivo с образованием исходного соединения, например, путем гидролиза в крови, и обычно включают сложные эфиры и амидные аналоги исходных соединений. Пролекарство разработано с целью улучшения химической стабильности, улучшения переносимости и соблюдения пациентом режима приема, улучшения биодоступности, увеличения продолжительности действия, улучшения избирательности в отношении

органов, улучшения состава (например, повышенной растворимости в воде) и/или уменьшения побочных эффектов (например, токсичности). Как правило, пролекарства сами по себе характеризуются слабой биологической активностью или не имеют ее и являются устойчивыми в обычных условиях. Пролекарства могут быть легко получены из исходных соединений с использованием способов, известных в данной области, таких как способы, описанные в A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, особенно глава 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, особенно стр. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, особенно том 1 и стр. 172-178 и стр. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Как используется в данном документе, "фармацевтически приемлемое пролекарство" означает пролекарство на основе соединения по настоящему изобретению, которое с медицинской точки зрения является подходящим для применения в контакте с тканями людей и низших животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т. п., соответствующим разумному соотношению польза/риск и эффективным для его предполагаемого применения, а также цвиттерионные формы, где это возможно.

"Соль" означает ионную форму исходного соединения или продукт реакции исходного соединения с подходящей кислотой или основанием для получения кислотной соли или основной соли исходного соединения. Соли соединений по настоящему изобретению можно синтезировать из исходных соединений, которые содержат основный или кислотный фрагмент, общепринятыми химическими способами. Обычно соли получают путем осуществления реакции исходного соединения в виде свободных основания или кислоты в стехиометрических количествах или при избытке необходимых солеобразующих неорганических или органических кислоты или основания в подходящем растворителе или различных комбинациях растворителей.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает соль соединения по настоящему изобретению, которая с медицинской точки зрения является подходящей для применения в контакте с тканями людей и низших животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа и т. п., соответствующей разумному соотношению польза/риск, обычно растворимой или диспергируемой в воде или масле и эффективной для предполагаемого ее применения. Термин включает фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания. Поскольку соединения по настоящему изобретению являются применимыми как в форме свободного основания, так и в форме соли, на практике применение формы соли

равнозначно применению формы основания. Перечни подходящих солей можно найти, например, в публикации S.M. Birge, et. al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" означает те соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований и которые не являются биологически или иным образом нежелательными, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п., и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфокислота, бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, масляная кислота, камфорная кислота, камфорсульфокислота, коричная кислота, лимонная кислота, диглюконовая кислота, этансульфокислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, глицерофосфорная кислота, полусульфоновая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, 2-гидроксиэтансульфокислота (изетионовая кислота), молочная кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, мезитиленсульфокислота, метансульфокислота, нафталинсульфокислота, никотиновая кислота, 2-нафталинсульфокислота, щавелевая кислота, памоевая кислота, пектиновая кислота, фенилуксусная кислота, 3-фенилпропионовая кислота, пикриновая кислота, пивалевая кислота, пропионовая кислота, пировиноградная кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, сульфаниловая кислота, винная кислота, п-толуолсульфокислота, ундекановая кислота и т. п.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" означает те соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот и не являются биологически или иным образом нежелательными, образованы с неорганическими основаниями, такими как аммиак или гидроксид, карбонат или бикарбонат аммония или катиона металла, такого как натрий, калий, литий, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и т. п. В частности, предпочтительными являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, соединений четвертичного амина, замещенных аминов, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, изопропиламин, трипропиламин, трибутиламин, этаноламин, диэтаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, соединения тетраметиламмония, соединения тетраэтиламмония,

пиридин, *N*, *N*-диметиланилин, *N*-метилпиперидин, *N*-метилморфолин, дициклогексиламин, дибензиламин, *N*, *N*-дибензилфенэтиламин, 1-эфенамин, *N*, *N'*-дибензилэтилендиамин, полиаминные смолы и т. п. В частности предпочтительными органическими нетоксичными основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

"Сольват" означает комплекс с переменной стехиометрией, образованный растворенным веществом, например соединением формулы (I), и растворителем, например водой, этанолом или уксусной кислотой. Это физическое взаимодействие может включать различные степени ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В определенных случаях сольват можно выделять, например в тех случаях, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Как правило, такие растворители, отобранные для целей настоящего изобретения, не влияют на биологическую активность растворенного вещества. "Сольват" охватывает как сольваты в фазе раствора, так и поддающиеся выделению. Иллюстративные сольваты включают гидраты, этанолаты, метанолаты и т. п.

"Гидрат" означает сольват, в котором молекула(молекулы) растворителя представляет(представляют) собой воду.

Соединения по настоящему изобретению, обсуждаемые ниже, включают их свободное основание или кислоту, их соли, сольваты и пролекарства на их основе и могут включать в свою структуру окисленные атомы серы или четвертичные атомы азота, хотя это явно не указано или не показано, особенно их фармацевтически приемлемые формы. Предполагается, что такие формы, в частности фармацевтически приемлемые формы, охвачены прилагаемой формулой изобретения.

Изомер - термины и условные обозначения

"Изомеры" означают соединения, имеющие одинаковое количество и природу атомов и, следовательно, одинаковую молекулярную массу, но различающиеся расположением или конфигурацией атомов в пространстве. Термин включает стереоизомеры и геометрические изомеры.

"Стереоизомер" или "оптический изомер" означают стабильный изомер, который содержит по меньшей мере один хиральный атом или его вращение ограничено, что приводит к возникновению перпендикулярных плоскостей асимметрии (например, некоторые бифенилы, аллены и спиросоединения), и способен вращать плоскость плоскополяризованного света. Поскольку в соединениях по настоящему изобретению существуют асимметрические центры и другая химическая структура, которые могут приводить к возникновению стереоизомерии, то в настоящем изобретении рассматриваются стереоизомеры и их смеси. Соединения по настоящему изобретению и их соли содержат асимметрические атомы углерода и, следовательно, могут существовать в виде отдельных стереоизомеров, рацематов и в виде смесей энантиомеров и диастереоизомеров. Как правило, такие соединения будут получать в виде рацемической смеси. Однако, если необходимо, такие соединения можно получать или выделять в виде

чистых стереоизомеров, т. е. виде отдельных энантиомеров или диастереомеров, или в виде смесей, обогащенных одним стереоизомером. Как более подробно обсуждается ниже, отдельные стереоизомеры соединений получают путем синтеза из оптически активных исходных материалов, содержащих необходимые хиральные центры, или путем приготовления смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением или отделением, таким как превращение в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографические методы, использование хиральных разделяющих средств или непосредственное разделение энантиомеров на хиральных хроматографических колонках. Исходные соединения с определенной стереохимией либо поступают в продажу, либо их получают способами, описанными ниже, и отделяют методами, хорошо известными в данной области техники.

"Энантиомеры" означают пару стереоизомеров, которые являются несовпадающими зеркальными отображениями друг друга.

"Диастереоизомеры" или "диастереомеры" означают оптические изомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга.

"Рацемическая смесь" или "рацемат" означают смесь, содержащую равные части отдельных энантиомеров.

"Нерацемическая смесь" означает смесь, содержащую неравные части отдельных энантиомеров.

"Геометрический изомер" означает стабильный изомер, который возникает в результате наличия ограниченной свободы вращения вокруг двойных связей (например, цис-2-бутен и транс-2-бутен) или в циклической структуре (например, цис-1,3-дихлорциклобутан и транс-1,3-дихлорциклобутан). Поскольку в соединениях по настоящему изобретению могут присутствовать двойные (олефиновые) углерод-углеродные связи, двойные связи C=N, циклические структуры и т. п., в настоящем изобретении рассматривается каждый из различных стабильных геометрических изомеров и их смеси, возникающие в результате определенного положения заместителей вокруг этих двойных связей и в этих циклических структурах. Заместители и изомеры обозначают с использованием условного обозначения цис/транс или с использованием E- или Z-системы, где термин "E" означает заместители более высокого порядка на противоположных сторонах двойной связи, а термин "Z" означает заместители более высокого порядка на той же стороне двойной связи. Подробное обсуждение E- и Z-изомерии приведено в публикации J. March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Некоторые из следующих примеров представляют собой отдельные E-изомеры, отдельные Z-изомеры и смеси E/Z-изомеров. Определение E- и Z-изомеров можно выполнять аналитическими методами, такими как рентгеновская кристаллография, ^{1}H ЯМР и ^{13}C ЯМР.

Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут существовать в более чем одной таутомерной форме. Как упомянуто выше, соединения по настоящему

изобретению включают все такие таутомеры.

В данной области техники хорошо известно, что биологическая и фармакологическая активность соединения зависят от стереохимической конфигурации соединения. Таким образом, например, энантиомеры часто проявляют совершенно разную биологическую активность, включая различия в фармакокинетических свойствах, в том числе метаболизме, связывании белка и т. п., и фармакологических свойствах, в том числе типе проявляемой активности, степени активности, токсичности и т. п. Таким образом, специалист в данной области техники поймет, что один энантиомер может быть более активным или может проявлять благоприятные эффекты при обогащении им по сравнению с другим энантиомером или при отделении его от другого энантиомера. Кроме того, специалист в данной области техники должен знать, как отделить, обогатить или селективно получить энантиомеры соединений по настоящему изобретению на основании настоящего раскрытия и знаний из предшествующего уровня техники.

Таким образом, хотя можно применять рацемическую форму лекарственного средства, часто она менее эффективна, чем введение эквивалентного количества энантиомерно чистого лекарственного средства; действительно, в некоторых случаях один энантиомер может быть фармакологически неактивным и послужит исключительно в качестве обычного разбавителя. Например, хотя ибупрофен ранее вводили в виде рацемата, было показано, что только S-изомер ибупрофена эффективен в качестве противовоспалительного средства (однако, в случае ибупрофена, хотя R-изомер неактивен, он превращается в S-изомер in vivo, таким образом, скорость действия рацемической формы лекарственного средства ниже, чем чистого S-изомера). Кроме того, виды фармакологической активности энантиомеров могут характеризоваться определенной биологической активностью. Например, S-пеницилламин представляет собой терапевтическое средство от хронического артрита, в то время как R-пеницилламин является токсичным. Действительно, некоторые очищенные энантиомеры имеют преимущества перед рацематами, так как сообщалось, что очищенные отдельные изомеры имеют более высокие скорости проникновения через кожу по сравнению с рацемической смесью. См. патенты США №№ 5114946 и 4818541.

Таким образом, если один энантиомер фармакологически более активен, менее токсичен или характеризуется предпочтительным распределением в организме по сравнению с другим энантиомером, то с терапевтической точки зрения более благоприятным является предпочтительное введение данного энантиомера. Таким образом, пациент, проходящий лечение, будет подвергаться воздействию более низкой суммарной дозы лекарственного средства и более низкой дозы энантиомера, который возможно токсичен или является ингибитором другого энантиомера.

Получение чистых энантиомеров или смесей с необходимым энантиомерным избытком (ее) или энантиомерной чистотой осуществляют с помощью одного или нескольких из множества способов (a) разделения или отделения энантиомеров или (b) энантиоселективного синтеза, известных специалистам в данной области техники, или их

комбинации. Эти способы разделения обычно основаны на хиральном распознавании и включают, например, хроматографию с использованием хиральных стационарных фаз, энантиоселективное комплексообразование хозяин-гость, разделение или синтез с использованием хиральных вспомогательных веществ, энантиоселективный синтез, ферментативное и неферментативное кинетическое разделение или спонтанную энантиоселективную кристаллизацию. Такие способы в целом раскрыты в Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley and R.P.W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999 и Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000. Кроме того, существуют столь же хорошо известные способы количественного определения энантиомерного избытка или чистоты, например GC, HPLC, CE или ЯМР, и определения абсолютной конфигурации и конформации, например CD ORD, рентгеновская кристаллография или ЯМР.

Как правило, подразумеваются все таутомерные формы и изомерные формы и смеси, будь то отдельные геометрические изомеры или стереоизомеры или рацемические или нерацемические смеси, химической структуры или соединения, если только конкретная стереохимия или изомерная форма конкретно не указана в названии или структуре соединения.

Фармацевтическое введение и лечение - термины и условные обозначения

"Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, такого как обезьяна, шимпанзе, павиан или резуса. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В еще других вариантах осуществления субъектом является человек.

Термины "фармацевтически эффективное количество", или "терапевтически эффективное количество", или "эффективное количество" означают количество соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, является достаточным для обеспечения лечения заболеваний, состояний или нарушений, в отношении которых соединения обладают практической ценностью. Такое количество будет достаточным, чтобы вызвать в ткани, системе или у пациента биологический или медицинский ответ, который стремится получить исследователь или клиницист. Количество соединения согласно настоящему изобретению, которое составляет терапевтически эффективное количество, будет варьировать в зависимости от таких факторов, как соединение и его биологическая активность, композиция, используемая для введения, время введения, путь введения, скорость выведения соединения, длительность лечения, тип болезненного состояния или нарушения, в отношении которого осуществляют лечение, и его тяжесть, лекарственные средства, используемые в комбинации с соединениями по настоящему изобретению или одновременно с ними, а также возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента. Такое терапевтически эффективное количество обычно может быть определено специалистом средней квалификации в данной области техники с учетом его/ее собственных знаний, предшествующего уровня техники и

настоящего раскрытия.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в форме, подходящей для перорального или парентерального введения.

"Носитель" охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

"Комбинация" относится либо к фиксированной комбинации в виде единичной дозированной формы, любо к комбинированному введению, где соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один партнер по комбинации (например, другое лекарственное средство, как поясняется ниже, также называемое "терапевтическим средством" или "совместно применяемым средством") могут быть введены независимо в одно и то же время или по отдельности через промежутки времени, особенно если такие промежутки времени позволяют партнерам по комбинации продемонстрировать благоприятный эффект от совместного действия таких терапевтических средств. Благоприятный эффект комбинации включает без ограничения кооперативный, например синергический, эффект и/или совместное фармакокинетическое или фармакодинамическое действие или любую их комбинацию, получаемые от комбинации терапевтических средств. В одном варианте осуществления введение таких терапевтических средств в комбинации осуществляют в течение определенного периода времени (например, минут, часов, дней или недель в зависимости от выбранной комбинации). "

Отдельные компоненты могут быть упакованы в набор или предоставлены по отдельности. Один или оба компонента (например, порошки или жидкости) могут быть восстановлены или разбавлены до необходимой дозы перед введением. Термины "совместное введение" или "комбинированное введение" или им подобные, используемые в данном документе, подразумеваются как охватывающие введение выбранного партнера по комбинации одному субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту), и предполагают включение схем лечения, в которых средства не обязательно вводят одним и тем же путем введения или в одно и то же время.

Термин "фармацевтическая комбинация", используемый в данном документе, означает продукт, полученный в результате смешивания или комбинирования более чем одного терапевтического средства, и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Термин "фиксированная комбинация" означает, что оба терапевтические средства, например соединение по настоящему изобретению и партнера по комбинации, вводят пациенту одновременно в виде единого объекта или дозы.

Термин "нефиксированная комбинация" означает, что терапевтические средства, например соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации, оба вводят пациенту в виде отдельных объектов либо одновременно, параллельно либо последовательно без конкретных сроков, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применяется в отношении "коктейльной терапии", например введения трех или более терапевтических средств.

Субъект "нуждается" в лечении, если от такого лечения данный субъект (предпочтительно человек) получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или улучшится качество его жизни.

Термин "PCSK9" или "пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9" взаимозаменяемо относится к встречающейся в природе пропротеин-конвертазе человека, которая относится к подсемейству протеиназ K семейства секреторных субтилаз. PCSK9 синтезируется в виде растворимого зимогена, который подвергается автокаталитическому внутримолекулярному дозреванию в эндоплазматическом ретикулуме, и считается, что он функционирует как пропротеин-конвертаза. PCSK9 участвует в обеспечении гомеостаза холестерина и может участвовать в обеспечении дифференциации кортикальных нейронов. Мутации в гене PCSK9 являются причиной аутосомно-доминантной наследственной гиперхолестеринемии. (Burnett and Hooper, Clin. Biochem. Rev. (2008) 29(1):11-26)

Используемые в данном документе термины "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" относятся к снижению выраженности или подавлению рассматриваемого состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительному уменьшению исходного уровня активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" в отношении любого заболевания или нарушения обозначают облегчение или уменьшение тяжести заболевания или нарушения (т. е. замедление или приостановку развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов); или облегчение или уменьшение тяжести по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированных с заболеванием или нарушением, в том числе таких, которые могут не ощущаться пациентом.

Используемый в данном документе термин "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" в отношении любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или задержке возникновения или прогрессирования заболевания или нарушения.

"Фармацевтически приемлемый" означает, что вещество или композиция должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или с млекопитающим, подвергающимся лечению с помощью них.

"Нарушение" означает заболевание, состояние или болезнь и используется взаимозаменяемо с этими терминами, если не указано иное.

"Вводить", "осуществление введения" или "введение" означает либо

непосредственное введение раскрытого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или композиции субъекту, либо введение производного пролекарства или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

"Пролекарство" означает соединение, которое in vivo превращается метаболическим образом (например, гидролизом) в раскрытое соединение.

"Соединения по настоящему изобретению", "соединения формулы (I)", "соединения согласно настоящему изобретению" и эквивалентные выражения (если конкретно не указано иное) относятся к соединениям формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im) и (Io), описанным в данном документе, включая их таутомеры, пролекарства на их основе, их соли, в частности фармацевтически приемлемые соли, и сольваты и гидраты, где это допускается контекстом, а также все стереоизомеры (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамеры, таутомеры и изотопно-меченные соединения (включая дейтериевые ("D") замещения), а также фрагменты, образующиеся естественным образом (например, полиморфы, сольваты и/или гидраты). Для целей настоящего изобретения сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. Как правило и предпочтительно, соединения по настоящему изобретению и формулы, обозначающие соединения по настоящему изобретению, подразумевают, что они включают только их стабильные соединения и исключают нестабильные соединения, даже если нестабильное соединение может считаться формально охваченным формулой соединения. Аналогичным образом, ссылка на промежуточные соединения, независимо от того, заявлены они сами или нет, предназначена для того, чтобы охватывать их соли и сольваты, где это позволяет контекст. Для ясности в тексте иногда указываются конкретные случаи, если позволяет контекст, но данные случаи являются исключительно иллюстративными и не предназначены для исключения других случаев, если позволяет контекст.

"Промежуточные соединения по настоящему изобретению", "промежуточные соединения согласно настоящему изобретению" и эквивалентные выражения (если конкретно не указано иное) относятся к соединениям формул (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IIIe), (IIIf), (IIIg), (IIIh), (IIIi) и (IIIj), описанным в данном документе, включая их таутомеры, пролекарства на их основе, их соли, в частности фармацевтически приемлемые соли, и сольваты и гидраты, где это допускается контекстом, а также все стереоизомеры (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамеры, таутомеры и изотопно-меченные соединения (включая дейтериевые ("D") замещения), а также фрагменты, образующиеся естественным образом (например, полиморфы, сольваты и/или гидраты). Для целей настоящего изобретения сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. Как правило и предпочтительно, промежуточные соединения по настоящему изобретению и формулы, обозначающие промежуточные соединения по настоящему изобретению, подразумевают, что они включают только их стабильные соединения и исключают нестабильные соединения, даже если нестабильное соединение может считаться формально охваченным

формулой соединения. Аналогичным образом, ссылка на промежуточные соединения, независимо от того, заявлены они сами или нет, предназначена для того, чтобы охватывать их соли и сольваты, где это позволяет контекст. Для ясности в тексте иногда указываются конкретные случаи, если позволяет контекст, но данные случаи являются исключительно иллюстративными и не предназначены для исключения других случаев, если позволяет контекст.

"Стабильное соединение" или "стабильная структура" означают соединение, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с применимой степенью чистоты и составление в эффективное терапевтическое или диагностическое средство. Например, соединение, которое будет иметь "свободную валентность" или представляет собой карбанион, не является соединением, рассматриваемым в настоящем изобретении.

В конкретном варианте осуществления термин "приблизительно" или "примерно" означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от данного значения или диапазона.

Используемый в данном документе "модулятор PCSK9" относится к соединению или молекуле, которые способны модулировать биологическую активность или функцию PCSK9 и/или последующий(последующие) путь(пути), опосредованный(опосредованные) активностью PCSK9.

Используемый в данном документе "ингибитор PCSK9" относится к соединению или молекуле, которые способны ингибировать биологическую активность или функцию PCSK9 и/или последующий(последующие) путь(пути), опосредованный(опосредованные) осуществляемой PCSK9 передачей сигнала. Ингибитор активности PCSK9 охватывает соединения, которые блокируют, оказывают антагонистическое действие, подавляют или снижают (в любой степени, в том числе значительно) биологическую активность PCSK9, в том числе последующих путей, опосредованных активностью PCSK9.

Как используется в данном документе, "нарушения или заболевания, восприимчивые к ингибированию PCSK9", "нарушения и состояния, восприимчивые к ингибированию PCSK9", "нарушения и состояния, восприимчивые к ингибированию активности PCSK9", "нарушения, восприимчивые к ингибированию PCSK9", "нарушения, восприимчивые к ингибированию активности PCSK9", "нарушения, в развитии которых участвует PCSK9" и подобные термины включают гиперхолестеринемию, гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, ситостеролемию, атеросклероз, артериосклероз, коронарную болезнь сердца, заболевание периферических сосудов (в том числе заболевания аорты и цереброваскулярное заболевание), заболевание периферических артерий, воспаление сосудов, повышенное содержание Lp(a), повышенное содержание LDL, повышенное содержание TRL, повышенное содержание триглицеридов, сепсис и ксантому.

Как используется в данном документе, "ингибирование активности PCSK9" или "ингибирование PCSK9" относится к уменьшению активности PCSK9, например, путем

введения соединения по настоящему изобретению.

Термин "гиперхолестеринемия" или "дислипидемия" включают, например, наследственную и ненаследственную гиперхолестеринемию. Наследственная гиперхолестеринемия (FH) представляет собой аутосомно-доминантное нарушение, характеризующееся повышением содержания холестерина, связанного с липопротеином низкой плотности (LDL), в сыворотке крови. Наследственная гиперхолестеринемия включает как гетерозиготную FH, так и гомозиготную FH. Гиперхолестеринемия (или дислипидемия) представляет собой присутствие высоких уровней холестерина в крови. Она представляет собой форму гиперлипидемии (повышенные уровни липидов в крови) и гиперлипопротеинемии (повышенные уровни липопротеинов в крови).

Гиперлипидемия представляет собой повышение содержания липидов в кровотоке. Такие липиды включают холестерин, сложные эфиры холестерина, фосфолипиды и триглицериды. Гиперлипидемия включает, например, типы I, IIa, IIb, III, IV и V.

Гипертриглицеридемия обозначает высокие уровни триглицеридов в крови. Повышенные уровни триглицеридов ассоциированы с атеросклерозом даже при отсутствии гиперхолестеринемии и обуславливают предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям.

"Ситостеролемия" или "фитостеролемия" представляет собой редкое нарушение метаболизма липидов, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, которое характеризуется чрезмерным поглощением ситостерола из желудочно-кишечного тракта и пониженной экскрецией стеролов, поступивших из рациона, печенью (т. е., приводит к гиперхолестеринемии, сухожильной и туберозной ксантомам, преждевременному развитию атеросклероза) и измененным синтезом холестерина.

"Атеросклероз" включает уплотнение артерий, ассоциированное с отложением жировых веществ, холестерина, продуктов жизнедеятельности клеток, кальция и фибрина на внутренней оболочке артерии. Образующееся в результате накопления называют бляшкой.

"Атеросклероз" или "артериосклеротическое заболевание сосудов (ASVD)" представляет собой конкретную форму артериосклероза, которая предусматривает утолщение, уплотнение и потерю эластичности стенок артерий в результате проникновения и накопления белых клеток крови, включая как живые, активные белые клетки крови (обуславливающие воспаление), так и остатки мертвых клеток, в том числе холестерин и триглицериды. Следовательно, атеросклероз представляет собой синдром, влияющий на артериальные кровеносные сосуды вследствие хронического воспалительного ответа белых клеток крови на стенках артерий.

"Коронарная болезнь сердца", также известная как атеросклеротическое заболевание артерий, атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, коронарная болезнь сердца или ишемическая болезнь сердца, является наиболее распространенным типом заболевания сердца и причиной сердечных приступов. Заболевание обусловлено накоплением бляшек вдоль внутренних стенок артерий сердца, что приводит к сужению

просвета артерий и уменьшению потока крови к сердцу.

"Ксантома" представляет собой кожное проявление липидоза, при котором липиды накопляются в больших пенистых клетках внутри кожи. Ксантомы ассоциированы с гиперлипидемиями.

Термин "повышенная концентрация Lp(a)", используемый в данном документе, относится к концентрации Lp(a) в сыворотке крови, превышающей 30 мг/дл (75 нмоль/л). "Повышенное содержание Lp(a) в сыворотке крови" означает уровень Lp(a) в сыворотке крови, превышающий приблизительно 14 мг/дл. В некоторых вариантах осуществления пациент рассматривается как такой, у которого проявляется повышенное содержание Lp(a) в сыворотке крови, если уровень Lp{a) в сыворотке крови, измеренный у пациента, составляет более приблизительно 15 мг/дл, приблизительно 20 мг/дл, приблизительно 25 мг/дл, приблизительно 30 мг/дл, приблизительно 35 мг/дл, приблизительно 40 мг/дл, приблизительно 45 мг/дл, приблизительно 50 мг/дл, приблизительно 60 мг/дл, приблизительно 70 мг/дл, приблизительно 80 мг/дл, приблизительно 90 мг/дл, приблизительно 100 мг/дл, приблизительно 20 мг/дл, приблизительно 140 мг/дл, приблизительно 150 мг дл, приблизительно 180 мг/дл или приблизительно 200 мг/дл. Уровень Lp(a) в сыворотке крови у пациента можно измерять после приема пищи. В некоторых вариантах осуществления уровень Lp(a) измеряют после периода времени воздержания от пищи (например, после воздержания от пищи в течение 8 ч., 8 ч., 10 ч., 12 ч. или более). Иллюстративные способы измерения содержания Lp(a) в сыворотке крови у пациента включают без ограничения количественную иммунонефелометрию, ELISA, нефелометрию, иммунотурбидиметрию и усиленный диссоциацией лантанидный флуоресцентный иммуноанализ, хотя можно использовать любой клинически приемлемый диагностический способ в контексте настоящего изобретения.

Под "повышенным уровнем триглицеридов" или "ETL" подразумевается любая величина уровней триглицеридов, которая определена как нежелательная или которая подлежит целенаправленной модуляции.

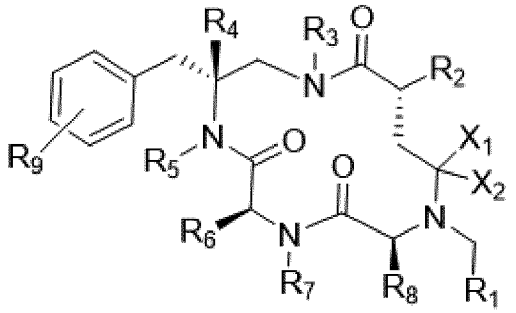
"Сепсис" представляет собой системную реакцию, характеризующуюся пониженным артериальным давлением, метаболическим ацидозом, пониженным сопротивлением в системных кровеносных сосудах, тахипноэ и дисфункцией органов. Причиной сепсиса может быть септицемия (т. е., организмы, их конечные продукты метаболизма или токсины в кровяном русле), в том числе бактериемия (т. е., бактерии в крови), а также токсинемия (т. е., токсины в крови), в том числе эндотоксинемия (т. е., эндотоксин в крови). Термин "сепсис" также охватывает фунгемию (т. е., грибы в крови), виремию (т. е., вирусы или вирусные частицы в крови), и паразитемию (т. е., паразиты, представляющие собой гельминтов или простейших, в крови). Таким образом, септицемия и септический шок (острая циркуляторная недостаточность, возникающая в результате септицемии, часто ассоциирована с множественной недостаточностью органов и высоким показателем смертности) могут быть обусловлены множеством организмов.

Конкретные варианты осуществления соединений формулы (I)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

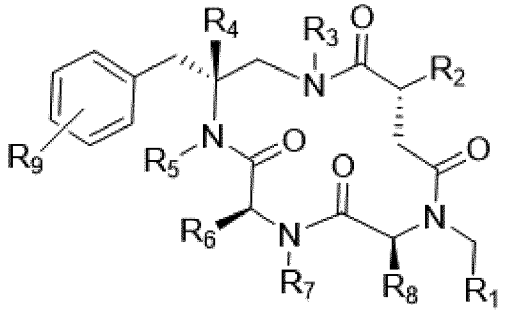
Настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, стереоизомерам или таутомерам, способным модулировать PCSK9, которые являются применимыми для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с модулированием белка или фермента PCSK9. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам или таутомерам, способным ингибировать PCSK9, которые являются применимыми для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с ингибированием белка или фермента PCSK9. Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, стереоизомерам или таутомерам, который являются применимыми для ингибирования PCSK9.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ia),


(Ia),

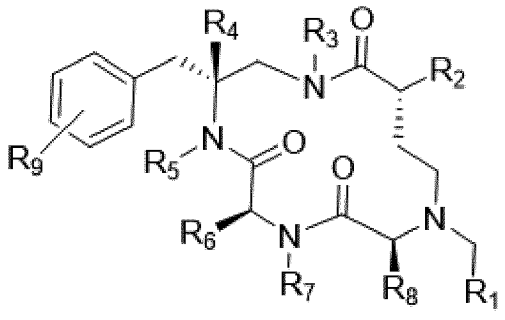
и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ib),


(Ib),

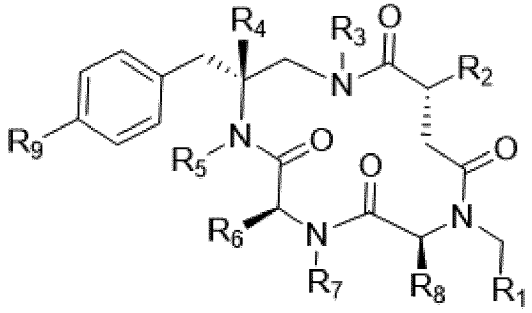
и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ic),


(Ic),

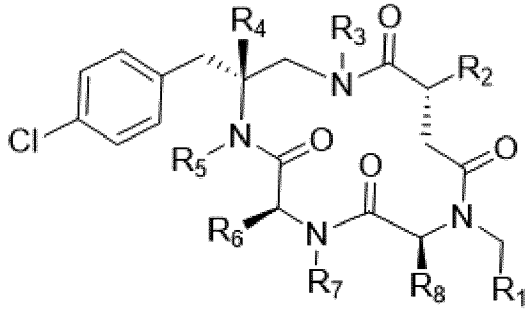
и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Id),


(Id),

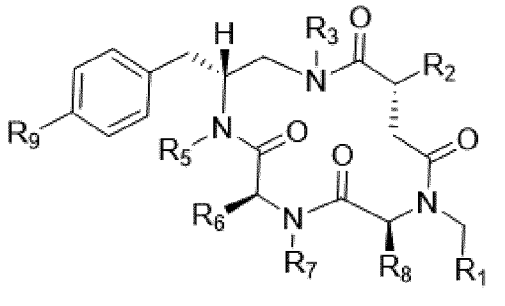
и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ie),


(Ie),

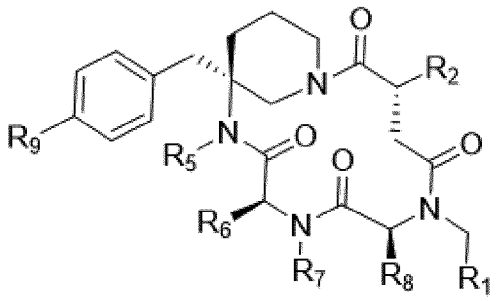
и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (If),


(If),

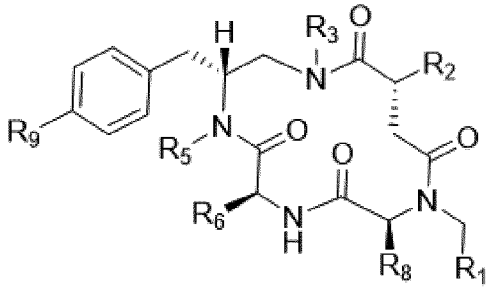
и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ig),


(Ig),

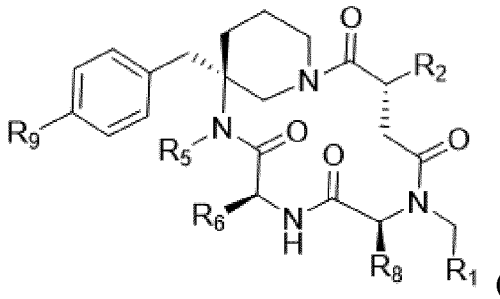
и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ih),


(Ih),

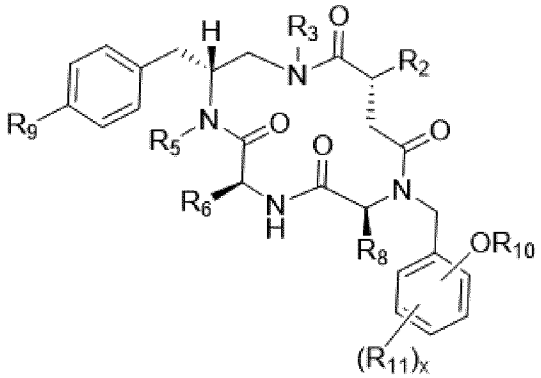
и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ii),


(Ii),

и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

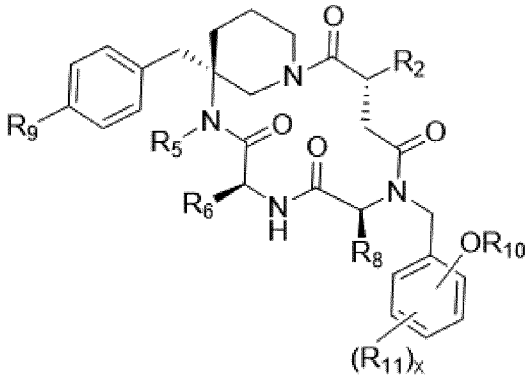
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ij),



(Ij),

где x равняется 0, 1 или 2; и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

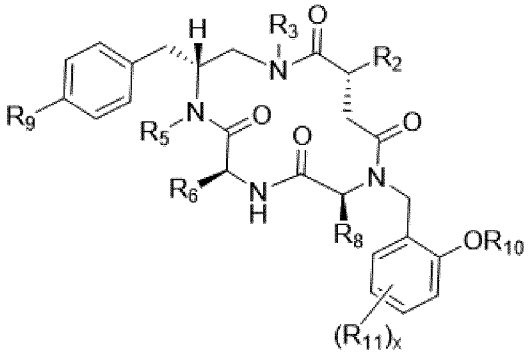
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ik),



(Ik),

где x равняется 0, 1 или 2; и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

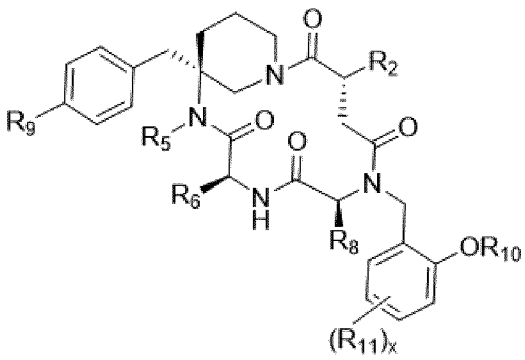
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Im),



(Im),

где x равняется 0, 1 или 2; и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Io),



(Io),

где x равняется 0, 1 или 2; и ее фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, пролекарств на ее основе, ее стереоизомеров, N-оксидов и таутомеров.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше (например, формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij), формулы (Ik), формулы (Im) и/или формулы (Io)),

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O);

X_3 представляет собой -CH_2-, если каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), или X_3 представляет собой -O-, -NH- или

-N(C_1-C_6)алкил-, если X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O);

R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещены одним-четырьмя R_{11};

R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_2-C_6)алкенил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил,

(C_3-C_7)циклоалкенил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил, циклоалкенил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19};

R_3 представляет собой H, D, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси или

(C_1-C_6)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{14};

R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил; или

R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый из R_5 и R_7 независимо представляет собой H, D, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил,

(C_1-C_6)галогеналкокси или (C_1-C_6)гидроксиалкил, где (C_1-C_6)алкил необязательно

замещен одним-четырьмя D;

R_6 представляет собой (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси или

(C_1-C_6)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила;

R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или (C_1-C_6)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_3-C_7)карбоциклила, 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, -$NR_{16}R_{17}$ и

-$C(O)NR_{16}R_{17}$;

R_9 представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN;

R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{22};

каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый R_{14} в каждом случае независимо представляет собой D, $NR_{15}R_{15'}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила и

(C_1-C_6)галогеналкокси;

каждый из R_{15} и $R_{15'}$ независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый из R_{16} и R_{17} независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или

R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой (C_3-C_7)карбоциклил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{20};

каждый R_{19} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN; или

два R_{19} вместе, если они находятся при смежных атомах, образуют (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O

и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH и CN;

каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, оксо, -OH или CN; или

если R_{18} представляет собой карбоциклил или гетероциклил, два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O);

R_{21} представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, CN, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{23};

каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, $-CH_2(OCH_2CH_2)_{1-3}OCH_2CH_3$, -OH, CN или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH,

$-C(O)R_{24}R_{25}$, $-NR_{24}C(O)R_{25}$, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен $-NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила,

(C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$; и

каждый из R_{24} и R_{25} независимо представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или (C_3-C_7)карбоциклил;

или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам, N-оксидам или таутомерам.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O);

X_3 представляет собой $-CH_2-$, если каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), или X_3 представляет собой -O-, -NH- или

-N(C_1-C_6)алкил-, если X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O);

R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий

1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ или $-NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещены одним-четырьмя R_{11};

R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_2-C_6)алкенил, (C_1-C_6)галогеналкил, $-NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил,

(C_3-C_7)циклоалкенил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил, циклоалкенил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19};

R_3 представляет собой H, D, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси или

(C_1-C_6)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{14};

R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил; или

R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый из R_5 и R_7 независимо представляет собой H, D, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил,

(C_1-C_6)галогеналкокси или (C_1-C_6)гидроксиалкил, где (C_1-C_6)алкил необязательно замещен одним-четырьмя D;

R_6 представляет собой (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси или

(C_1-C_6)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, $-C(O)(C_1-C_6)$алкила, -C(O)OH и $-C(O)O(C_1-C_6)$алкила;

R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или (C_1-C_6)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_3-C_7)карбоциклила, 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, $-NR_{16}R_{17}$ и

$-C(O)NR_{16}R_{17}$;

R_9 представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN;

R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{22};

каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый R_{14} в каждом случае независимо представляет собой D, $NR_{15}R_{15'}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя

заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила и

(C_1-C_6)галогеналкокси;

каждый из R_{15} и $R_{15'}$ независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый из R_{16} и R_{17} независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или

R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой (C_3-C_7)карбоциклил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{20};

каждый R_{19} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN; или

два R_{19} вместе, если они находятся при смежных атомах, образуют (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH и CN;

каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, оксо, -OH или CN; или

если R_{18} представляет собой карбоциклил или гетероциклил, два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O);

R_{21} представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, CN, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{23};

каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, $-CH_2(OCH_2CH_2)_{1-3}OCH_2CH_3$, -OH, CN или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH,

$-C(O)R_{24}R_{25}$, $-NR_{24}C(O)R_{25}$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-$C_6)$алкила и $-N((C_1$-$C_6)$алкил$)_2$, и алкил

необязательно замещен $-NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним-четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила,

(C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$алкила и $-N((C_1-C_6)алкил)_2$; и

каждый из R_{24} и R_{25} независимо представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или (C_3-C_7)карбоциклил;

или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам, N-оксидам или таутомерам.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, X_1 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой (C_1-C_6)алкил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, X_2 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления X_2 представляет собой H. В еще одном варианте осуществления X_2 представляет собой (C_1-C_6)алкил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O).

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой (C_1-C_6)алкил. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и X_2 представляет собой (C_1-C_6)алкил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, X_3 представляет собой -O-, -NH- или $-N(C_1-C_6)$алкил-, если X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O). В другом варианте осуществления X_3 представляет собой $-N(C_1-C_6)$алкил-, если X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O). В еще одном варианте осуществления X_3 представляет собой -O-, если X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O). В другом варианте осуществления X_3 представляет собой -NH-, если X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O). В еще одном варианте осуществления X_3 представляет собой $-CH_2-$, если каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O). В другом варианте осуществления X_3 представляет собой $-CH_2-$, если каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В еще одном варианте осуществления X_3 представляет собой $-CH_2-$, если X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O).

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ или $-NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O

и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}. В еще одном варианте осуществления R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой фенил или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}.

В еще одном варианте осуществления R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил, замещенный -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещенный одним - тремя R_{11}. В еще одном варианте осуществления R_1 представляет собой фенил, замещенный -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещенный одним - тремя R_{11}. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил, замещенный -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и замещенный одним - тремя R_{11}. В еще одном варианте осуществления R_1 представляет собой фенил, замещенный -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и замещенный одним - тремя R_{11}.

В другом варианте осуществления R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил, замещенный -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещенный одним - тремя R_{11}. В еще одном варианте осуществления R_1 представляет собой фенил, замещенный -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещенный одним - тремя R_{11}. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил, замещенный -$NR_{21}R_{10}$ и замещенный одним - тремя R_{11}. В еще одном варианте осуществления R_1 представляет собой фенил, замещенный -$NR_{21}R_{10}$ и замещенный одним - тремя R_{11}. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил, замещенный -OR_{10} и необязательно замещенный одним - тремя R_{11}. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой фенил, замещенный -OR_{10} и необязательно замещенный одним - тремя R_{11}. В еще одном варианте осуществления R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил, замещенный -OR_{10} и замещенный одним - тремя R_{11}. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой фенил, замещенный -OR_{10} и замещенный одним - тремя R_{11}.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_2-C_6)алкенил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил, (C_3-C_7)циклоалкенил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_{18}, и карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}. В другом варианте осуществления R_2 представляет собой H, (C_1-C_3)алкил, (C_2-C_4)алкенил, (C_1-

C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил, (C_3-C_7)циклоалкенил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_{18}, и карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}. В еще одном варианте осуществления R_2 представляет собой H, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_{18}, и карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}.

В другом варианте осуществления R_2 представляет собой H, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил,-$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}. В другом варианте осуществления R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или -$NR_{12}R_{13}$, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_{18}. В другом варианте осуществления R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил или -$NR_{12}R_{13}$. В еще одном варианте осуществления R_2 представляет собой H, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_3-C_7)карбоциклил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}. В другом варианте осуществления R_2 представляет собой (C_1-C_3)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{18}. В еще одном варианте осуществления R_2 представляет собой (C_1-C_3)алкил, замещенный одним - тремя R_{18}. В другом варианте осуществления R_2 представляет собой (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}.

В другом варианте осуществления R_2 представляет собой (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}. В другом варианте осуществления R_2 представляет собой (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_3-C_7)карбоциклил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил замещен одним - тремя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_3 представляет собой H, D, (C_1-C_4)алкил, (C_1-C_4)алкокси, (C_1-C_4)галогеналкил, (C_1-C_4)галогеналкокси или (C_1-C_4)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_{14}. В другом варианте осуществления R_3 представляет собой H, D, (C_1-C_4)алкил, (C_1-C_4)галогеналкил или (C_1-C_4)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_{14}. В еще

одном варианте осуществления R_3 представляет собой H, D, (C_1-C_4)алкил или (C_1-C_4)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_{14}. В другом варианте осуществления R_3 представляет собой H, D или (C_1-C_4)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}. В еще одном варианте осуществления R_3 представляет собой H, D или (C_1-C_4)алкил, необязательно замещенный одним или двумя R_{14}. В другом варианте осуществления R_3 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, необязательно замещенный одним или двумя R_{14}. В еще одном варианте осуществления R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления R_3 представляет собой (C_1-C_4)алкил, необязательно замещенный одним или двумя R_{14}. В еще одном варианте осуществления R_3 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил. В другом варианте осуществления R_3 представляет собой (C_1-C_4)алкил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_4 представляет собой H или (C_1-C_3)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_4 представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R_4 представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S. В другом варианте осуществления R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6- или 7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S. В еще одном варианте осуществления R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S. В другом варианте осуществления R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S. В еще одном варианте осуществления R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_5 представляет собой H, D, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси или (C_1-C_3)гидроксиалкил, где (C_1-C_3)алкил необязательно замещен одним или несколькими (т. е., одним-семью) D. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H, D, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил или (C_1-C_3)гидроксиалкил, где (C_1-C_6)алкил необязательно замещен одним или несколькими D. В еще одном варианте осуществления R_5 представляет собой H, D, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси или (C_1-C_3)гидроксиалкил, где (C_1-C_6)алкил необязательно замещен одним или несколькими D. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H, D, (C_1-C_3)алкил или (C_1-C_3)галогеналкил, где (C_1-C_6)алкил необязательно замещен одним или несколькими D. В еще одном варианте осуществления R_5 представляет собой H, D или (C_1-C_3)алкил. В другом варианте

осуществления R_5 представляет собой H или (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_5 представляет собой H или (C_1-C_2)алкил. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R_5 представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H. В еще одном варианте осуществления R_5 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_6 представляет собой (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси или (C_1-C_3)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила. В другом варианте осуществления R_6 представляет собой (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси или (C_1-C_3)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_3)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_3)алкила. В еще одном варианте осуществления R_6 представляет собой (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил или (C_1-C_3)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_3)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_3)алкила. В другом варианте осуществления R_6 представляет собой (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси или (C_1-C_3)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_3)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_3)алкила.

В другом варианте осуществления R_6 представляет собой (C_1-C_3)алкил или (C_1-C_3)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_3)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_3)алкила. В еще одном варианте осуществления R_6 представляет собой (C_1-C_3)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_3)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_3)алкила. В другом варианте осуществления R_6 представляет собой (C_1-C_3)алкил, замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_3)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_3)алкила. В еще одном варианте осуществления R_6 представляет собой (C_1-C_3)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_3)алкила и -C(O)OH. В другом варианте осуществления R_6 представляет собой (C_1-C_3)алкил, замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_3)алкила и -C(O)OH.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_7 представляет собой H, D, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси или

(C_1-C_3)гидроксиалкил, где (C_1-C_6)алкил необязательно замещен одним или несколькими D. В другом варианте осуществления R_7 представляет собой H, D, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил или (C_1-C_3)гидроксиалкил, где (C_1-C_6)алкил необязательно замещен одним или несколькими D. В еще одном варианте осуществления R_7 представляет собой H, D, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси или (C_1-C_3)гидроксиалкил, где (C_1-C_6)алкил необязательно замещен одним или несколькими D. В другом варианте осуществления R_7 представляет собой H, D, (C_1-C_3)алкил или (C_1-C_3)галогеналкил, где (C_1-C_6)алкил необязательно замещен одним или несколькими D. В еще одном варианте осуществления R_7 представляет собой H, D или (C_1-C_3)алкил. В другом варианте осуществления R_7 представляет собой H или (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_7 представляет собой H или (C_1-C_2)алкил. В другом варианте осуществления R_7 представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R_7 представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R_7 представляет собой H. В еще одном варианте осуществления R_7 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_8 представляет собой H, (C_1-C_5)алкил или (C_1-C_5)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_3-C_7)карбоциклила, 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, $-NR_{16}R_{17}$ и $-C(O)NR_{16}R_{17}$. В другом варианте осуществления R_8 представляет собой H, (C_1-C_5)алкил или (C_1-C_5)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, $-NR_{16}R_{17}$ и $-C(O)NR_{16}R_{17}$. В другом варианте осуществления R_8 представляет собой H, (C_1-C_5)алкил или (C_1-C_5)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_3-C_7)карбоциклила, 5-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, $-NR_{16}R_{17}$ и $-C(O)NR_{16}R_{17}$. В другом варианте осуществления R_8 представляет собой H, (C_1-C_5)алкил или (C_1-C_5)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 5-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, $-NR_{16}R_{17}$ и $-C(O)NR_{16}R_{17}$.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_9 представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси, -OH или CN. В другом варианте осуществления R_9 представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил, -OH или CN. В еще одном варианте осуществления R_9 представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, -OH или CN. В другом варианте осуществления R_9 представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил или (C_1-C_3)галогеналкокси. В еще одном варианте осуществления R_9 представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или (C_1-C_3)галогеналкил. В другом варианте осуществления R_9 представляет собой галоген или (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_9 представляет собой галоген или (C_1-C_3)галогеналкил. В другом варианте осуществления R_9

представляет собой галоген. В еще одном варианте осуществления R_9 представляет собой F, Cl или Br. В другом варианте осуществления R_9 представляет собой F или Cl. В еще одном варианте осуществления R_9 представляет собой F. В еще одном варианте осуществления R_9 представляет собой Cl.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}. В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}. В еще одном варианте осуществления R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены одним - тремя R_{22}. В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены одним - тремя R_{22}.

В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}. В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}. В еще одном варианте осуществления R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены одним - тремя R_{22}. В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены одним - тремя R_{22}.

В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой фенил или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}. В еще одном варианте осуществления R_{10} представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}. В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой фенил или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены одним - тремя R_{22}. В еще одном варианте осуществления R_{10} представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены одним - тремя R_{22}.

В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил, необязательно замещенный одним - тремя R_{22}. В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил, замещенный одним - тремя R_{22}. В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный одним - тремя R_{22}. В еще

одном варианте осуществления R_{10} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, замещенный одним - тремя R_{22}. В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный одним - тремя R_{22}. В еще одном варианте осуществления R_{10} представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный одним - тремя R_{22}. В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, замещенный одним - тремя R_{22}. В еще одном варианте осуществления R_{10} представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, замещенный одним - тремя R_{22}. В другом варианте осуществления R_{10} представляет собой фенил или пиридинил, где фенил и пиридинил необязательно замещены одним - тремя R_{22}. В еще одном варианте осуществления R_{10} представляет собой фенил или пиридинил, где фенил и пиридинил замещены одним - тремя R_{22}.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси, -OH или CN. В другом варианте осуществления каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил или (C_1-C_3)галогеналкокси. В еще одном варианте осуществления каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, -OH или CN. В другом варианте осуществления каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или (C_1-C_3)галогеналкил. В другом варианте осуществления каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси или (C_1-C_3)галогеналкокси. В еще одном варианте осуществления каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил или (C_1-C_3)галогеналкокси. В другом варианте осуществления каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)галогеналкил или (C_1-C_3)галогеналкокси. В еще одном варианте осуществления каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{12} представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_{12} представляет собой H или (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{12} представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{12} представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{12} представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R_{12} представляет собой метил или этил. В еще одном варианте осуществления R_{12} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{13} представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_{13} представляет собой H или (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{13} представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{13} представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте

осуществления R_{13} представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R_{13} представляет собой метил или этил. В еще одном варианте осуществления R_{13} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{12} представляет собой H, и R_{13} представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{12} представляет собой H, и R_{13} представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{12} представляет собой (C_1-C_3)алкил, и R_{13} представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{12} представляет собой (C_1-C_3)алкил, и R_{13} представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{12} представляет собой метил, и R_{13} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, каждый R_{14} в каждом случае независимо представляет собой D, -$NR_{15}R_{15'}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила и (C_1-C_6)галогеналкокси. В другом варианте осуществления каждый R_{14} в каждом случае независимо представляет собой D, -$NR_{15}R_{15'}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_3)алкила, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкила и (C_1-C_3)галогеналкокси. В еще одном варианте осуществления каждый R_{14} в каждом случае независимо представляет собой -$NR_{15}R_{15'}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_3)алкила, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкила и (C_1-C_3)галогеналкокси.

В другом варианте осуществления каждый R_{14} в каждом случае независимо представляет собой -$NR_{15}R_{15'}$ или (C_3-C_7)карбоциклил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_3)алкила, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкила и (C_1-C_3)галогеналкокси. В еще одном варианте осуществления каждый R_{14} в каждом случае независимо представляет собой -$NR_{15}R_{15'}$ или (C_3-C_7)карбоциклил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_3)алкила и (C_1-C_3)галогеналкила. В другом варианте осуществления каждый R_{14} в каждом случае независимо представляет собой -$NR_{15}R_{15'}$ или (C_3-C_7)карбоциклил, необязательно замещенный одним - тремя (C_1-C_3)алкилами.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{15} представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_{15} представляет собой H или (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{15} представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте

осуществления R_{15} представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R_{15} представляет собой метил или этил. В еще одном варианте осуществления R_{15} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, $R_{15'}$ представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления $R_{15'}$ представляет собой H или (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления $R_{15'}$ представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{15} представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления $R_{15'}$ представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления $R_{15'}$ представляет собой метил или этил. В еще одном варианте осуществления $R_{15'}$ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{15} представляет собой H, и $R_{15'}$ представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{15} представляет собой H, и $R_{15'}$ представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{15} представляет собой (C_1-C_3)алкил, и $R_{15'}$представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{15} представляет собой (C_1-C_3)алкил, и $R_{15'}$ представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{15} представляет собой метил, и $R_{15'}$ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{16} представляет собой H или (C_1-C_3)алкил. В другом варианте осуществления R_{16} представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{16} представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{16} представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R_{16} представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще одном варианте осуществления R_{16} представляет собой H, метил или этил. В другом варианте осуществления R_{16} представляет собой метил или этил. В еще одном варианте осуществления R_{16} представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R_{16} представляет собой метил. В еще одном варианте осуществления R_{16} представляет собой H или (C_1-C_3)алкил; или R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S. В еще одном варианте осуществления R_{16} представляет собой H или (C_1-C_3)алкил; или R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{17} представляет собой H или (C_1-C_3)алкил. В другом варианте осуществления R_{17} представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{17} представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{17} представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R_{17} представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще одном варианте осуществления R_{17} представляет собой H, метил или этил. В другом варианте осуществления R_{17} представляет собой метил или этил. В еще одном варианте осуществления R_{17} представляет собой H или метил. В другом варианте

осуществления R_{17} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S. В другом варианте осуществления R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S. В еще одном варианте осуществления R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S. В другом варианте осуществления R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S. В еще одном варианте осуществления R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членное гетероциклильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой (C_3-C_7)карбоциклил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{20}. В другом варианте осуществления каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, где карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{20}. В еще одном варианте осуществления каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой (C_3-C_7)карбоциклил или (C_6-C_{10})арил, где карбоциклил и арил необязательно замещены одним-четырьмя R_{20}. В другом варианте осуществления каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя R_{20}.

В другом варианте осуществления каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены одним - тремя R_{20}. В еще одном варианте осуществления каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены одним - тремя R_{20}. В другом варианте осуществления каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой (C_6-C_{10})арил

или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{20}. В еще одном варианте осуществления каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{20}.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{19} представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси, -OH или CN. В другом варианте осуществления R_{19} представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил или (C_1-C_3)галогеналкокси. В другом варианте осуществления R_{19} представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил, -OH или CN. В другом варианте осуществления R_{19} представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси или -OH. В другом варианте осуществления R_{19} представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси или CN. В другом варианте осуществления R_{19} представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, -OH или CN. В другом варианте осуществления R_{19} представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, -OH или CN. В другом варианте осуществления R_{19} представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси, -OH или CN. В другом варианте осуществления R_{19} представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или (C_1-C_3)галогеналкил. В другом варианте осуществления R_{19} представляет собой галоген или (C_1-C_3)алкил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, два R_{19} вместе, если они находятся при смежных атомах, образуют (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH и CN. В другом варианте осуществления два R_{19} вместе, если они находятся при смежных атомах, образуют (C_6-C_{10})арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH и CN. В еще одном варианте осуществления два R_{19} вместе, если они находятся при смежных атомах, образуют 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH и CN. В другом варианте осуществления два R_{19} вместе, если они находятся при смежных атомах, образуют фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галоген, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH и CN.

В другом варианте осуществления два R_{19} вместе, если они находятся при смежных атомах, образуют фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH и CN. В еще одном варианте осуществления два R_{19} вместе, если они находятся при смежных атомах, вместе образуют 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH и CN. В другом варианте осуществления два R_{19} вместе, если они находятся при смежных атомах, 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH и CN.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси, оксо, -OH или CN. В другом варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил, оксо -OH или CN. В еще одном варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил или (C_1-C_3)галогеналкокси. В другом варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, оксо, -OH или CN. В еще одном варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, -OH или CN. В другом варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, -OH или CN. В еще одном варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил или (C_1-C_3)галогеналкокси.

В другом варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или (C_1-C_3)галогеналкил. В еще одном варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси. В другом варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси или (C_1-C_3)галогеналкокси. В еще одном варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или оксо. В другом варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген или (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил или (C_1-C_3)галогеналкокси. В другом варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3)алкил или (C_1-C_3)галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или оксо; или если R_{18} представляет собой карбоциклил или гетероциклил, два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O). В другом варианте осуществления каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген или (C_1-C_3)алкил; или если R_{18} представляет собой карбоциклил или гетероциклил, два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O).

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, если R_{18} представляет собой карбоциклил или гетероциклил, два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O). В другом варианте осуществления, если R_{18} представляет собой карбоциклил, два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O). В другом варианте осуществления, если R_{18} представляет собой гетероциклил, два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O). В другом варианте осуществления R_{18} представляет собой карбоциклил или гетероциклил, замещенные одним - тремя R_{20}, и два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O). В другом варианте осуществления R_{18} представляет собой карбоциклил, замещенный одним - тремя R_{20}, и два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O). В другом варианте осуществления R_{18} представляет собой гетероциклил, замещенный одним - тремя R_{20}, и два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O).

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{21} представляет собой H или (C_1-C_3)алкил. В другом варианте осуществления R_{21} представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{21} представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{21} представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R_{21} представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще одном варианте осуществления R_{21} представляет собой H, метил или этил. В другом варианте осуществления R_{21} представляет собой метил или этил. В еще одном варианте осуществления R_{21} представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R_{21} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси, -OH, CN, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{23}. В другом варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{23}. В еще одном варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил, -OH,

CN, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{23}. В другом варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, -OH, CN, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{23}.

В другом варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{23}. В еще одном варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкокси, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{23}. В другом варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{23}. В еще одном варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или (C_6-C_{10})арил, необязательно замещенный одним - тремя R_{23}. В еще одном варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный одним - тремя R_{23}. В другом варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный одним - тремя R_{23}.

В другом варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный одним - тремя R_{23}. В еще одном варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенный одним - тремя R_{23}. В другом варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или 5-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, замещенный одним - тремя R_{23}. В еще одном варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, замещенный одним - тремя R_{23}. В другом варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или имидазолил, необязательно замещенный одним - тремя R_{23}. В еще одном варианте осуществления каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или имидазолил, замещенный одним - тремя R_{23}.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси, $-CH_2(OCH_2CH_2)_{1-3}OCH_2CH_3$, -OH, CN или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, $-C(O)R_{24}R_{25}$, $-NR_{24}C(O)R_{25}$, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен $-NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$.

В другом варианте осуществления каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси, -OH, CN или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, $-C(O)R_{24}R_{25}$, $-NR_{24}C(O)R_{25}$, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен $-NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$.

В другом варианте осуществления каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил, $-CH_2(OCH_2CH_2)_{1-3}OCH_2CH_3$, -OH, CN или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, $-C(O)R_{24}R_{25}$, $-NR_{24}C(O)R_{25}$, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен $-NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$.

В другом варианте осуществления каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)галогеналкил, -OH, CN или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, $-C(O)R_{24}R_{25}$, $-NR_{24}C(O)R_{25}$, $-NH_2$, -NH(C_1-C_6)алкил и -N((C_1-

C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен -$NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$.

В другом варианте осуществления каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил, (C_1-C_3)алкокси, (C_1-C_3)галогеналкил, (C_1-C_3)галогеналкокси или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, -C(O)$R_{24}R_{25}$, -NR_{24}C(O)R_{25}, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен -$NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$.

В другом варианте осуществления каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_3)алкил или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, -C(O)$R_{24}R_{25}$, -NR_{24}C(O)R_{25}, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен -$NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$. В еще одном варианте осуществления каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3)алкил или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, -C(O)$R_{24}R_{25}$, -NR_{24}C(O)R_{25}, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен -$NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$.

В другом варианте осуществления каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3)алкил или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-

C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, -C(O)$R_{24}R_{25}$, -NR_{24}C(O)R_{25}, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен -$NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$. В еще одном варианте осуществления каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3)алкил или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)галогеналкила, -OH, -C(O)$R_{24}R_{25}$, -NR_{24}C(O)R_{25}, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен -$NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)галогеналкила, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$.

В другом варианте осуществления каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3)алкил или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)галогеналкила, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен -$NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)галогеналкила, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$. В еще одном варианте осуществления каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3)алкил или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкила, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен -$NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкила, -OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$.

В другом варианте осуществления каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3)алкил или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним - тремя (C_1-C_6)алкилами, и алкил необязательно замещен -$NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из-OH, -NH_2, -NH(C_1-C_6)алкила и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$. В еще одном варианте осуществления каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3)алкил или 4-7-членный

гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним - тремя (C_1-C_6)алкилами, и алкил необязательно замещен - $NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из -OH и -N((C_1-C_6)алкил)$_2$.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{24} представляет собой H, (C_1-C_3)алкил или (C_3-C_7)карбоциклил, необязательно замещенный одним - двумя (C_1-C_6)алкилами. В другом варианте осуществления R_{24} представляет собой H, (C_1-C_3)алкил или (C_3-C_7)карбоциклил, необязательно замещенный одним - двумя (C_1-C_3)алкилами. В другом варианте осуществления R_{24} представляет собой H, (C_1-C_3)алкил или (C_3-C_7)карбоциклил. В другом варианте осуществления R_{24} представляет собой H, (C_1-C_3)алкил или (C_3-C_5)карбоциклил. В еще одном варианте осуществления R_{24} представляет собой H или (C_1-C_3)алкил. В другом варианте осуществления R_{24} представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{24} представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{24} представляет собой (C_3-C_5)карбоциклил, необязательно замещенный одним - двумя (C_1-C_6)алкилами. В еще одном варианте осуществления R_{24} представляет собой (C_3-C_5)карбоциклил. В другом варианте осуществления R_{24} представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще одном варианте осуществления R_{24} представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R_{24} представляет собой H, метил, этил, циклопропил, циклобутил или циклопентил, где циклопропил, циклобутил, и циклопентил необязательно замещены одним - двумя (C_1-C_3)алкилами. В еще одном варианте осуществления R_{24} представляет собой H, метил, этил, циклопропил или циклобутил, где циклопропил и циклобутил необязательно замещены одним - двумя (C_1-C_3)алкилами. В другом варианте осуществления R_{24} представляет собой H, метил, этил, циклопропил, циклобутил или циклопентил. В еще одном варианте осуществления R_{24} представляет собой H, метил, этил, циклопропил или циклобутил. В другом варианте осуществления R_{24} представляет собой H, метил или этил. В другом варианте осуществления R_{24} представляет собой метил или этил. В еще одном варианте осуществления R_{24} представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R_{24} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_{25} представляет собой H, (C_1-C_3)алкил или (C_3-C_7)карбоциклил, необязательно замещенный одним - двумя (C_1-C_6)алкилами. В другом варианте осуществления R_{25} представляет собой H, (C_1-C_3)алкил или (C_3-C_7)карбоциклил, необязательно замещенный одним - двумя (C_1-C_3)алкилами. В другом варианте осуществления R_{25} представляет собой H, (C_1-C_3)алкил или (C_3-C_7)карбоциклил. В другом варианте осуществления R_{25} представляет собой H, (C_1-C_3)алкил или (C_3-C_5)карбоциклил. В еще одном варианте осуществления R_{25} представляет собой H или (C_1-C_3)алкил. В другом варианте осуществления R_{25} представляет собой H. В другом варианте осуществления R_{25} представляет собой (C_1-C_3)алкил. В еще одном варианте осуществления R_{25} представляет собой (C_3-C_5)карбоциклил, необязательно замещенный

одним - двумя (C_1-C_6)алкилами. В еще одном варианте осуществления R_{25} представляет собой (C_3-C_5)карбоциклил. В другом варианте осуществления R_{25} представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В еще одном варианте осуществления R_{25} представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R_{25} представляет собой H, метил, этил, циклопропил, циклобутил или циклопентил, где циклопропил, циклобутил и циклопентил необязательно замещены одним - двумя (C_1-C_3)алкилами. В еще одном варианте осуществления R_{25} представляет собой H, метил, этил, циклопропил или циклобутил, где циклопропил и циклобутил необязательно замещены одним - двумя (C_1-C_3)алкилами. В другом варианте осуществления R_{25} представляет собой H, метил, этил, циклопропил, циклобутил или циклопентил. В еще одном варианте осуществления R_{25} представляет собой H, метил, этил, циклопропил или циклобутил. В другом варианте осуществления R_{25} представляет собой H, метил или этил. В другом варианте осуществления R_{25} представляет собой метил или этил. В еще одном варианте осуществления R_{25} представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R_{25} представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, и R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В

другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, и R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил,

и R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, и R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, и R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой

хлор. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_4 представляет собой H, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор. В другом варианте осуществления R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил, и R_9 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), и X_3 представляет собой -CH_2-. В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, и R_9 представляет собой Cl. В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, и R_4 представляет собой H. В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, и R_7 представляет собой H. В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, и R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил. В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, и R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}.

В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они

присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, и R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил. В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, и R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}. В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, и R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}.

В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, и R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}. В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}, и R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила.

В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил, или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, и R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$.

В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный еще одним - тремя R_{14}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$, и R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}.

В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, и R_5 представляет собой H или метил. В

другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, и R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}. В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, и R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, $-NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}.

В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой $-CH_2-$, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, $-NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, и R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}. В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой $-CH_2-$, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил, или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, $-NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}, и R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила.

В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой $-CH_2-$, R_9 представляет собой Cl, R_4

представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, $-NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил, или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, $-C(O)(C_1-C_6)$алкила, -C(O)OH и $-C(O)O(C_1-C_6)$алкила, и R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и $-C(O)NR_{16}R_{17}$.

В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой $-CH_2-$, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, $-NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, $-C(O)(C_1-C_6)$алкила, -C(O)OH и $-C(O)O(C_1-C_6)$алкила, R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и $-C(O)NR_{16}R_{17}$, и R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}, и R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, и X_3 представляет собой $-CH_2-$. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой $-CH_2-$, и R_9 представляет собой Cl. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой

H, и X_2 представляет собой H, R_9 представляет собой Cl, и R_4 представляет собой H. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой $-CH_2-$, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, и R_7 представляет собой H. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой $-CH_2-$, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, и R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой $-CH_2-$, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, и R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой $-CH_2-$, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, и R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, $-NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}.

В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой $-CH_2-$, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, $-NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, и R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой $-CH_2-$, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, $-NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}, и R_6

представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила.

В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, и R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$.

В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$, R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$, и R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22},

и R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, и R_5 представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, и R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, и R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}.

В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, и R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}, и R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный

одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила.

В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, и R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$.

В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_4 представляет собой H, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_3 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_{14}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$, и R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}, и R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, X_1 и X_2 вместе с

атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, и R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S. В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и R_7 представляет собой H. В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, и R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил. В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, и R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}.

В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, и R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}. В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-

четырьмя R_{19}, и R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила.

В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, и R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$.

В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$, и R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}, и R_{10}

представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, и R_5 представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, и R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}.

В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, и R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}. В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, и R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила.

В другом варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они

присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, и R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$.

В еще одном варианте осуществления X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$, и R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, и R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3

представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и R_7 представляет собой H. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, и R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, и R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}.

В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, и R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}.

В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, и R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила.

В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой

H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил,-$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, и R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$.

В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или (C_1-C_4)алкил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где фенил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и -C(O)$NR_{16}R_{17}$, и R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}.

В некоторых вариантах осуществления формул, указанных выше, X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, и R_1 представляет собой фенил

или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}. В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, и R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}.

В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, и R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила.

В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой -CH_2-, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены -OR_{10} и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила, и R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил,

необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и $-C(O)NR_{16}R_{17}$.

В другом варианте осуществления X_1 представляет собой H, и X_2 представляет собой H, X_3 представляет собой $-CH_2-$, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены $-OR_{10}$ и необязательно замещены одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)галогеналкил, $-NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним-четырьмя R_{19}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, $-C(O)(C_1$-C_6)алкила, -C(O)OH и $-C(O)O(C_1$-C_6)алкила, R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)галогеналкил или (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и $-C(O)NR_{16}R_{17}$, и R_{10} представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_{22}.

В другом варианте осуществления X_1, и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой $-CH_2-$, R_9 представляет собой Cl, R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R_7 представляет собой H, R_5 представляет собой H или метил, R_1 представляет собой фенил, замещенный $-OR_{10}$ и необязательно замещенный одним - тремя R_{11}, R_2 представляет собой (C_1-C_6)алкил или (C_3-C_7)карбоциклил, где алкил необязательно замещен одним-четырьмя R_{18}, и карбоциклил необязательно замещен одним-четырьмя R_{19}, R_6 представляет собой (C_1-C_6)гидроксиалкил, R_8 представляет собой (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и $-C(O)NR_{16}R_{17}$, и R_{10} представляет собой фенил, замещенный одним - тремя R_{22}.

Вариант осуществления 1. Соединение согласно формуле (I).

Вариант осуществления 2. Соединение согласно варианту осуществления 1, где R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил.

Вариант осуществления 3. Соединение согласно варианту осуществления 1 или варианту осуществления 2, где R_4 представляет собой H.

Вариант осуществления 4. Соединение согласно варианту осуществления 1, где R_3 и

R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S.

Вариант осуществления 5. Соединение согласно варианту осуществления 1 или варианту осуществления 3, где R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S.

Вариант осуществления 6. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-5, где R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил.

Вариант осуществления 7. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-6, где R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил.

Вариант осуществления 8. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил.

Вариант осуществления 9. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил.

Вариант осуществления 10. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где R_9 представляет собой галоген.

Вариант осуществления 11. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где R_9 представляет собой хлор.

Вариант осуществления 12. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где R_8 представляет собой (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_3-C_7)карбоциклила, 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, $-NR_{16}R_{17}$ и $-C(O)NR_{16}R_{17}$.

Вариант осуществления 13. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где R_8 представляет собой (C_1-C_6)алкил.

Вариант осуществления 14. Соединение согласно варианту осуществления 1, характеризующееся формулой (Ia), формулой (Ib), формулой (Ic), формулой (Id), формулой (Ie), формулой (If), формулой (Ig), формулой (Ih) или формулой (Ii).

Вариант осуществления 15. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где R_1 представляет собой фенил, замещенный $-OR_{10}$ и необязательно замещенный одним - тремя R_{11}.

Вариант осуществления 16. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где R_1 представляет собой пиридинил, замещенный $-OR_{10}$ и необязательно замещенный одним - тремя R_{11}.

Вариант осуществления 17. Соединение согласно варианту осуществления 1, характеризующееся формулой (Ij), формулой (Ik), формулой (Im) или формулой (Io), где x равняется 0, 1 или 2.

Вариант осуществления 18. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-17, где R_{10} представляет собой фенил, замещенный одним - тремя R_{22}.

Вариант осуществления 19. Соединение согласно любому из вариантов

осуществления 1-17, где R_{10} представляет собой пиридинил, замещенный одним - тремя R_{22}.

Вариант осуществления 20. Соединение (соед.) согласно варианту осуществления 1, выбранное из следующего.

№ Соед.	Название соединения
1	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
2	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
3	2-(((3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксид;
4	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
5	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((циклобутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
6	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
7	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(4-((диметиламино)метил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
8	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-

	тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
9	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
10	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
11	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
12	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
13	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
14	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
15	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
16	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((R)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-5-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
17	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-((5-хлор-3-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-

	1H-имидазол-5-ил)фенокси)пиридин-2-ил)метил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
18	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
19	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(пиридин-3-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
20	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
21	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
22	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
23	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(пиридин-3-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
24	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
25	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-3-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-

	2,5,8,11-тетраон;
26	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-этил-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
27	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
28	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-(азетидин-1-илметил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
29	(3S,7S,10S,13R)-6-((5-хлор-3-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)пиридин-2-ил)метил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
30	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((дифторметокси)метил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
31	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((5-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
31a	(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-((5-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
32	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
33	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-(азетидин-1-илметил)-1-метил-1H-имидазол-5-

	ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
34	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(2,6-дифторбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
35	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(оксазол-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
36	(7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
37	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
38	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
39	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(5-метил-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
40	(3R,7S,10S,13R)-3-((E)-бут-2-ен-1-ил)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
41	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-

	тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
42	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
43	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)-3-фторфенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
44	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
45	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((циклобутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
46	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
47	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(морфолинометил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(пиридин-3-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
48	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,3,4-трифторбензил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
49	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
50	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-

	1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
51	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-пропил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
52	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
53	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
54	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-5-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
55	(3S,7S,10S,13R)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-6-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
56	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(5-((диметиламино)метил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
57	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
58	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(2,2-дифторэтил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,4,6,9,12-пентаазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
59	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-

	ил)метил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
60	(3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,4,6,9,12-пентаазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
61	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
62	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(4-(трифторметил)бензил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
63	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-этил-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
64	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((S)-1-гидроксиэтил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
65	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
66	2-(((3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксид;
67	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1Н-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-3-изопропил-7-метил-1,4,6,9,12-пентаазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
68	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1Н-

	имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
69	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
70	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((R)-1-(диметиламино)этил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
71	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
72	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-(((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
73	(3S,7S,10S,13R)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-6-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-5-фторбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
73a	(3S,7S,10S,13R)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-6-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-фторбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
74	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
75	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-13-(4-хлорбензил)-6-(2,4-дифтор-6-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-

	2,5,8,11-тетраон;
76	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
77	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(1-метил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
78	(3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-4-окса-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
79	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
80	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(3-(трифторметил)бензил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
81	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-12-((1R,3S)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
82	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
83	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
84	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-

	инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
85	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-((5-хлор-3-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)метил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
86	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
87	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)-2-фторфенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
88	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-этил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
89	(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
90	(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-6-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-5-(трифторметил)бензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
90a	(3S,7S,10S,13R)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-6-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-(трифторметил)бензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
91	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;

92	(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(метоксиметил)-2,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
93	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-12-((1R,3S)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
94	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
95	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
96	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
97	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((R)-1-гидроксиэтил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
98	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-13-(4-хлорбензил)-6-(2,4-дихлор-6-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
99	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-3,7,12-триметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
100	(3*S*,10*S*,13*R*)-6-(5-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-

	10-(гидроксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
100a	(3S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
101	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
102	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
103	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-12-((R)-7-метокси-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
104	(3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((2-(2-этоксиэтокси)этокси)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,4,6,9,12-пентаазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
105	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-7-(2-фторэтил)-10-(метоксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
106	(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(3,5-дифтор-4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
107	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-12-((R)-1-фенилэтил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
108	(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-

	илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
109	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((S)-1-гидроксиэтил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
110	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-7-метокси-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-5-(метоксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
111	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
112	(2S,5S,8R,12R)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-этил-5-(гидроксиметил)-2,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
113	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-10-(3,3-дифторпропил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-2,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
114	(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(метоксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
115	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-2,7-диметил-10-((1-метилциклопропил)метил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
116	(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-10-(3-

	(диметиламино)пропил)-5-(метоксиметил)-2,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
117	(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(3,5-дифтор-4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(метоксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
118	(2S,5S,8S,12S)-8-(4-хлорбензил)-12-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-этилбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
119	(2S,5S,8R,12S)-8-(4-хлорбензил)-12-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-этилбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
120	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,8,11-трион;
121	(2S,5R,8R,12S)-8-(4-хлорбензил)-12-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-этилбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
122	(3R,7S,10R,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
123	(3*S*,10*S*,13*R*)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-6-(4-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-2-фторбензил)-10-(гидроксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
123a	(3S,7S,10S,13R)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-6-(4-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-2-фторбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
124	(2S,5S,8R,12R)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-

	имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-этил-5-(гидроксиметил)-2,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
125	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-7,10-диметил-2-(2-морфолиноэтил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
126	(2S)-N-((3R,8S,11R)-3-бензил-11-(4-хлорбензил)-10-метил-2,5,9-триоксо-6-окса-1,10-диазабицикло[9.3.1]пентадекан-8-ил)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамид;
127	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-7,10-диметил-2-(3-морфолинопропил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
128	(2S,5S,8R,12R)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-этил-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
129	(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-2,7,10-триметил-5-(2-оксопропил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
130	(2S)-N-((3S,8R,11R)-8-бензил-11-(4-хлорбензил)-10-метил-2,6,9-триоксо-5-окса-1,10-диазабицикло[9.3.1]пентадекан-3-ил)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамид;
131	(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-7,10-диметил-2-(4-морфолинобутил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
132	(2S,5S,8R,12S)-2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-

	(метоксиметил)-7,10-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
133	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-3-изопропил-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
134	(2S,5S,8R,12R)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-(диметиламино)-5-(метоксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон;
135	2-((2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-2,7,10-триметил-3,6,11,14-тетраоксо-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-5-ил)уксусная кислота;
136	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
137	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
138	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
139	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((циклобутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
140	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-циклобутил-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;

141	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
142	(3R,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
143	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
144	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-((1-метилциклопропил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
145	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
146	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(2,2-дифторпропил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
147	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
148	(3R,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
149	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-

	(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
150	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
151	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
152	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((этил(1-метилциклопропил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
153	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((циклобутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
154	(3R,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
155	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклобутилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
156	(3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-4-окса-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
157	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-(азетидин-1-илметил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
158	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(2,2-

	дифторпропил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
159	(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
160	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((циклобутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
161	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
162	(3R,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
163	(3R,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
164	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
165	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
166	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-(аминометил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;

167	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
168	2-(((3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)-6-метилпиридин-1-оксид;
169	(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
170	(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
171	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
172	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
173	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
174	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
175	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-

	((дифторметокси)метил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
176	(3S,7R,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон;
177	(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон; и
178	(3R,7S,10S,13R)-7-(2-аминоэтил)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон.

Вариант осуществления 21. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

Вариант осуществления 22. Комбинация, содержащая соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько дополнительных терапевтически активных средств.

Вариант осуществления 23. Комбинация согласно варианту осуществления 22, где дополнительное терапевтически активное средство представляет собой статин.

Вариант осуществления 24. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 21 или комбинация согласно варианту осуществления 22 или варианту осуществления 23 для применения в лечении, предупреждении, уменьшении тяжести или замедлении прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9.

Вариант осуществления 25. Фармацевтическая композиция или комбинация согласно варианту осуществления 24, где указанные заболевание или нарушение, опосредованные PCSK9, или заболевание или нарушение, требующее ингибирования активности PCSK9, выбраны из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, воспаления сосудов, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL, повышенного содержания триглицеридов, сепсиса и ксантомы.

Вариант осуществления 26. Способ модулирования PCSK9, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из вариантов осуществления 1-20

или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 27. Способ ингибирования PCSK9, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 28. Способ лечения, предупреждения, уменьшения тяжести или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, предусматривающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 29. Способ по варианту осуществления 28, где указанные заболевание или нарушение, опосредованные PCSK9, выбраны из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, воспаления сосудов, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL, повышенного содержания триглицеридов, сепсиса и ксантомы.

Вариант осуществления 30. Способ (i) снижения содержания Lp(a), (ii) снижения уровней Lp(a) в плазме крови, (iii) снижения уровней Lp(a) в сыворотке крови, (iv) снижения уровней сывороточного TRL или LDL, (v) снижения уровней сывороточных триглицеридов, (vi) снижения содержания LDL-C, (vii) снижения общих концентраций apoB в плазме крови, (viii) снижения содержания LDL apoB, (ix) снижения содержания TRL apoB или (x) снижения содержания холестерина, отличного от HDL-C, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с обеспечением таким образом снижения содержания LDL-C у пациента.

Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 26-30, где введение осуществляют перорально, парентерально, подкожно, посредством инъекции или посредством инфузии.

Вариант осуществления 32. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9.

Вариант осуществления 33. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении, предупреждении, уменьшении тяжести или замедлении прогрессирования или для применения в лечении, предупреждении, уменьшении тяжести или замедлении прогрессирования заболевания или нарушения, для которых требуется ингибирование PCSK9.

Вариант осуществления 34. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения,

предупреждения, уменьшения тяжести или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, или для лечения, предупреждения, уменьшения тяжести или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, для которых требуется ингибирование PCSK9.

Вариант осуществления 35. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, уменьшения тяжести или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, или для лечения, предупреждения, уменьшения тяжести или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, для которых требуется ингибирование PCSK9.

Вариант осуществления 36. Способу лечения, предупреждения, уменьшения тяжести или замедления прогрессирования заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, или заболевания или нарушения, для которых требуется ингибирование PCSK9 или активности PCSK9, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-20 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 37. Соединение для применения согласно варианту осуществления 33, применение соединения согласно варианту осуществления 34 или варианту осуществления 35 или способ согласно варианту осуществления 36, где указанные заболевание или нарушение, опосредованные PCSK9, или заболевание или нарушение, требующее ингибирования PCSK9, выбраны из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, воспаления сосудов, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL, повышенного содержания триглицеридов, сепсиса и ксантомы.

Вариант осуществления 38. Соединение согласно варианту осуществления 1, выбранное из:

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона; и

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер, N-оксид или таутомер.

Вариант осуществления 39. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-20 и варианта осуществления 38 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 40. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 39, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

Вариант осуществления 41. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 39 или варианту осуществления 40 для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9.

Вариант осуществления 42. Способ модулирования PCSK9, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из вариантов осуществления 1-20 и варианта осуществления 38 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 43. Способ ингибирования PCSK9, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из вариантов осуществления 1-20 и варианта осуществления 38 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 44. Способ ингибирования активности PCSK9,

включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из вариантов осуществления 1-20 и варианта осуществления 38 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 45. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-20 и варианта осуществления 38 или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 46. Способ по варианту осуществления 45, где указанные заболевание или нарушение, опосредованные PCSK9, выбраны из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов и ксантомы.

Вариант осуществления 47. Способ обеспечения снижения содержания LDL-C у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-20 и варианта осуществления 38 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с обеспечением таким образом снижения содержания LDL-C у пациента.

Вариант осуществления 48. Способ по любому из вариантов осуществления 42-47, где введение осуществляют перорально, парентерально, подкожно, посредством инъекции или посредством инфузии.

Вариант осуществления 49. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-20 и варианта осуществления 38 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9.

Вариант осуществления 50. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-20 и варианта осуществления 38 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, которые выбраны из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов и ксантомы.

Вариант осуществления 51. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-20 и варианта осуществления 38 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9.

Вариант осуществления 52. Применение по пункту 51, где указанные заболевание или нарушение, опосредованные PCSK9, выбраны из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов и ксантомы.

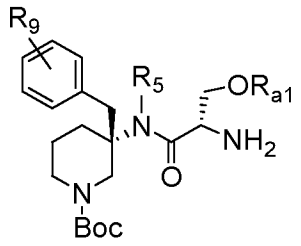
Вариант осуществления 53. Соединение согласно любому из вариантов

осуществления 1-20 и варианта осуществления 38 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с ингибированием активности PCSK9.

Вариант осуществления 54. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-20 и варианта осуществления 38 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении заболевания, ассоциированного с ингибированием активности PCSK9.

Вариант осуществления 55. Применение по варианту осуществления 54, где указанное заболевание, ассоциированное с ингибированием активности PCSK9, выбрано из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов и ксантомы.

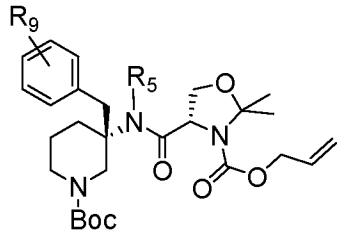
Вариант осуществления 56. Способ изготовления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера,



(II),

где каждый из R_{a1} и R_5 независимо представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), включающий:

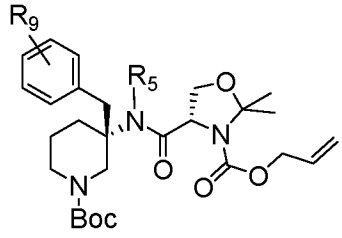
(d) алкилирование соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера,



(IIa),

где R_5 представляет собой H, и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I),

с помощью алкилгалогенида и основания в растворителе и при низкой температуре с получением соединения формулы (IIb),

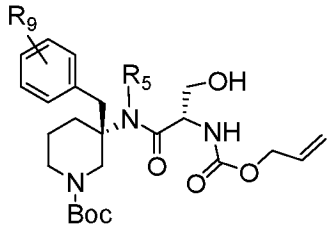


(IIb),

где R_5 представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше

для формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера,

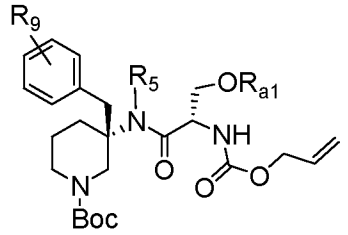
(e) осуществление реакции соединения формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера с кислотой в растворителе, затем с Boc_2O и основанием с образованием соединения формулы (IIc),



(IIc),

где R_5 представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера;

(f) алкилирование соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера с помощью алкилирующего средства в растворителе и необязательно с оксидом металла с получением соединения формулы (IId),



(IId),

где каждый из R_{a1} и R_5 независимо представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера; и

(d) дезаллилирование соединения формулы (IId) с помощью палладиевого катализатора и *N, N*-диметилтриметилсилиламина в растворителе с получением соединения формулы (II).

Вариант осуществления 57. Способ по варианту осуществления 56, где растворитель на стадии (a) представляет собой DMF.

Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 56 или варианту осуществления 57, где температура на стадии (a) составляет приблизительно 0°C.

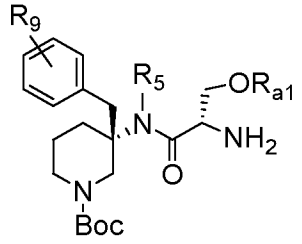
Вариант осуществления 59. Способ по любому из варианта осуществления 56 и варианта осуществления 58, где кислота на стадии (b) представляет собой трифторуксусную кислоту (TFA).

Вариант осуществления 60. Способ по любому из вариантов осуществления 56-59, где на стадии (c) применяют оксид металла.

Вариант осуществления 61. Способ по варианту осуществления 60, где оксид металла представляет собой оксид серебра(I) (Ag_2O).

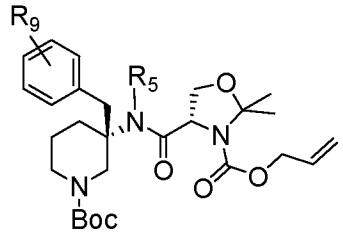
Вариант осуществления 62. Способ по любому из вариантов осуществления 56-61, где палладиевый катализатор на стадии (d) представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий(0).

Вариант осуществления 63. Способ изготовления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера,



(II),

где R_{a1} представляет собой H, R_5 представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), включающий осуществление реакции соединения формулы (IIb),



(IIb),

где R_5 представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), с палладиевым катализатором и *N, N*-диметилтриметилсилиламином в растворителе с получением соединения формулы (II).

Вариант осуществления 64. Способ по варианту осуществления 63, где растворитель представляет собой дихлорметан.

Вариант осуществления 65. Способ по варианту осуществления 63 или варианту осуществления 64, где палладиевый катализатор представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий(0).

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) выбраны из

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-

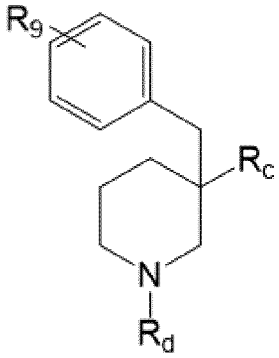
(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона; и

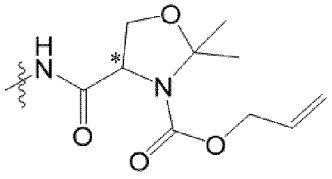
(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона.

Другой аспект настоящего изобретения относится к промежуточному соединению формулы (IIIa),



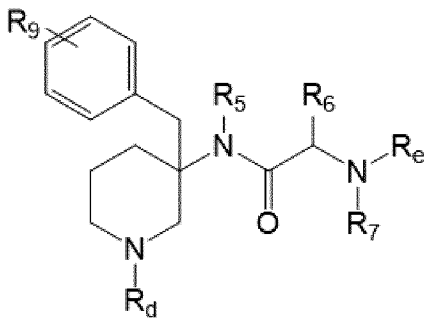
(IIIa),

или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, N-оксиду или таутомеру, где R_c представляет собой $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6)$алкил, $-C(O)NH_2$ или



, где * обозначает хиральный центр, R_d представляет собой H или защитную группу азота (например, трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) и т. д.), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I). В одном варианте осуществления R_d представляет собой защитную группу азота. В другом варианте осуществления R_d представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc). В другом варианте осуществления R_d представляет собой H.

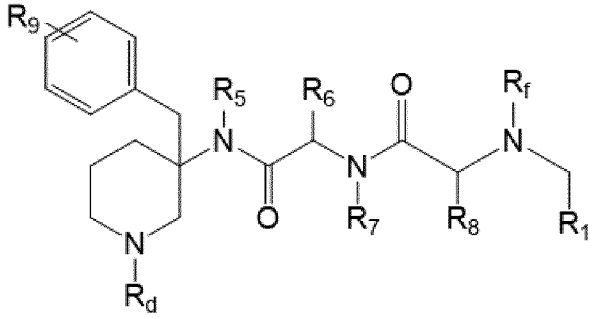
Другой аспект настоящего изобретения относится к промежуточному соединению формулы (IIIb):



(IIIb),

или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, N-оксиду или таутомеру, где R_d представляет собой H или защитную группу азота (например, трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) и т. д.), R_e представляет собой H или $-C(O)OCH_2CH=CH_2$, R_7 представляет собой H, и R_5, R_6 и R_9 являются такими, как определено выше для формулы (I). В одном варианте осуществления R_d представляет собой защитную группу азота. В другом варианте осуществления R_d представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc). В другом варианте осуществления R_d представляет собой H.

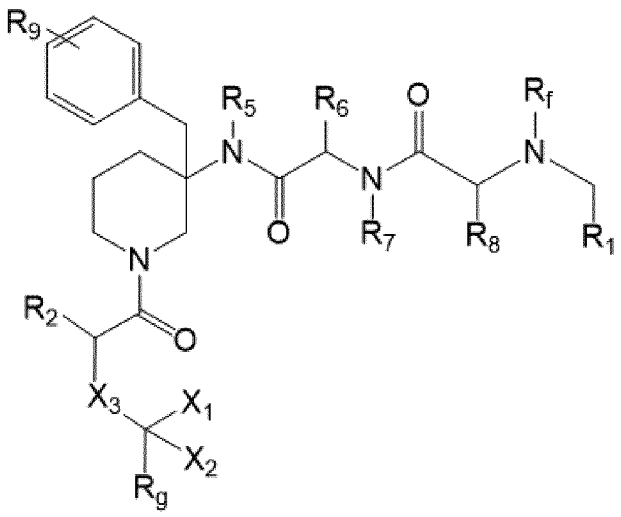
Другой аспект настоящего изобретения относится к промежуточному соединению формулы (IIIc),



(IIIc),

или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, N-оксиду или таутомеру, где каждый из R_d и R_f независимо представляет собой H или защитную группу азота (например, трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) и т. д.), и R_1, R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 являются такими, как определено выше для формулы (I). В одном варианте осуществления R_d представляет собой защитную группу азота. В другом варианте осуществления R_d представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc). В другом варианте осуществления R_d представляет собой H. В одном варианте осуществления R_f представляет собой защитную группу азота. В другом варианте осуществления R_f представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc). В другом варианте осуществления R_f представляет собой H.

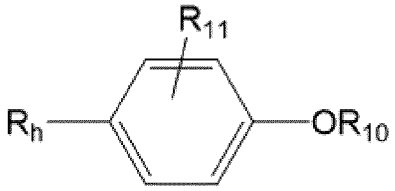
Другой аспект настоящего изобретения относится к промежуточному соединению формулы (IIId),



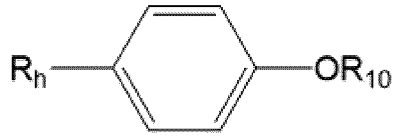
(IIId),

или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, N-оксиду или таутомеру, где R_f представляет собой H или защитную группу азота (например, трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) и т. д.), R_g представляет собой -OH или -O(C_1-C_6)алкил, X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), X_3 представляет собой -CH_2-, и R_1, R_2, R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 являются такими, как определено выше для формулы (I). В одном варианте осуществления, R_f представляет собой защитную группу азота. В другом варианте осуществления R_f представляет собой трет-бутилоксикарбонил (Boc). В другом варианте осуществления R_f представляет собой H.

Другой аспект настоящего изобретения относится к промежуточному соединению формул (IIIe) или (IIIf),



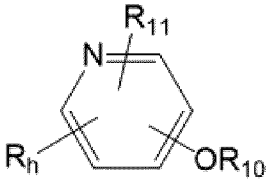
(IIIe) или



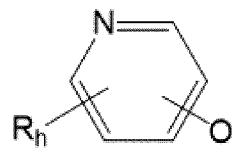
(IIIf),

или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, N-оксиду или таутомеру, где R_H представляет собой -OH, -O(C_1-C_6)алкил, -Отрифлат или галоген, и R_{10} и R_{11} являются такими, как определено выше для формулы (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к промежуточному соединению формул (IIIg) или (IIIh),



(IIIg) или

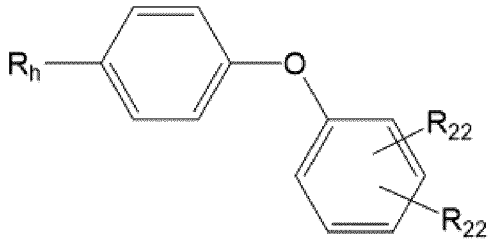


(IIIh),

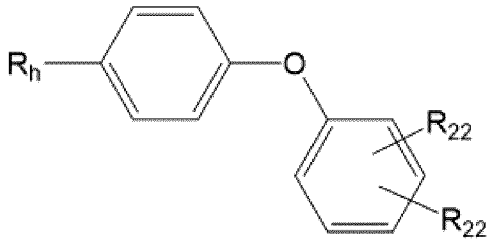
или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, N-оксиду или таутомеру, где R_H представляет собой -OH, -O(C_1-C_6)алкил, -Отрифлат или галоген, и R_{10} и R_{11} являются такими, как определено выше для формулы (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к промежуточному соединению

формул (IIIi) или (IIIj),



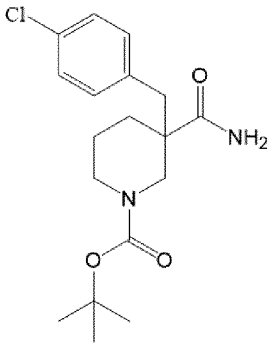
(IIIi) или



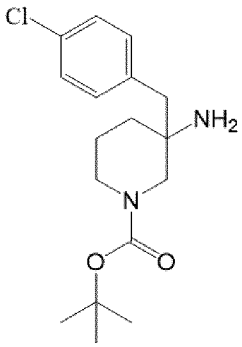
(IIIj),

или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, N-оксиду или таутомеру, где R_H представляет собой -OH, -O(C_1-C_6)алкил, -Отрифлат или галоген, и R_{22} является таким, как определено выше для формулы (I).

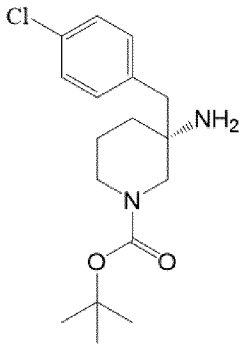
Другой аспект настоящего изобретения относится к промежуточному соединению, выбранному из



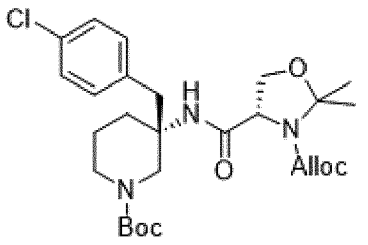
,



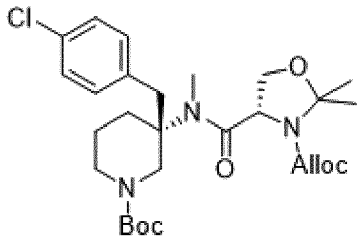
,



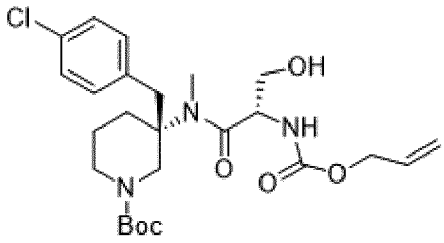
,



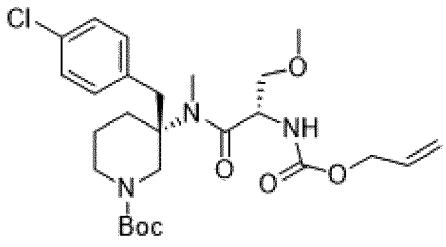
,



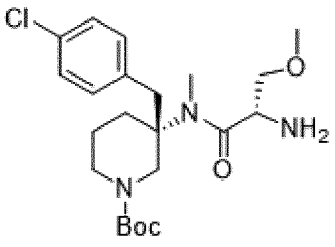
,



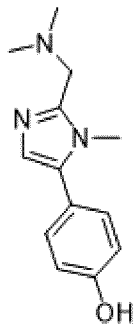
,



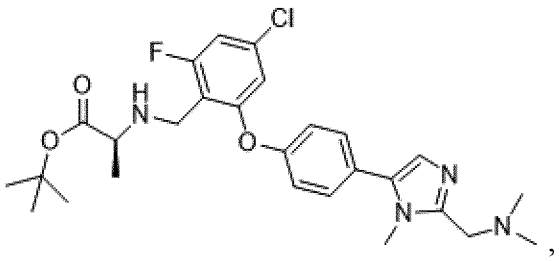
,



,



и



или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру, N-оксиду или таутомеру.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) представляют собой энантиомеры. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой (*S*)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения представляют собой (*R*)-энантиомер. В еще других вариантах осуществления соединения формулы (I) могут представлять собой (+) или (-) энантиомеры.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения промежуточные соединения (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId) представляют собой энантиомеры. В некоторых вариантах осуществления промежуточные соединения представляют собой (*S*)-энантиомер. В других вариантах осуществления промежуточные соединения представляют собой (*R*)-энантиомер. В еще других вариантах осуществления промежуточные соединения могут представлять собой (+) или (-) энантиомеры.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) представляют собой диастереомеры. В другом варианте осуществления настоящего изобретения промежуточные соединения формул (IIIa), (IIIb), (IIIc) и (IIId) представляют собой диастереомеры.

Следует понимать, что в настоящее изобретение включены все изомерные формы, в том числе их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также предполагается включение всех таутомерных форм.

Соединения и промежуточные соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства на их основе могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются в данном документе как часть настоящего изобретения.

Соединения и промежуточные соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, существуют в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений и промежуточных соединений по настоящему изобретению, а также их смеси, в том числе рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение или промежуточное соединение по настоящему изобретению включает

двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем настоящего изобретения включены как цис-, так и транс-формы, а также смеси. Каждое раскрытое в данном документе соединение или промежуточное соединение включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения или промежуточного соединения. С точки зрения стереохимии соединения или промежуточные соединения могут находится в рацемической или энантиомерно чистой форме или в любой другой форме. С точки зрения стереохимии результаты анализа могут отражать данные, полученные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой другой формы.

Диастереомерные смеси можно разделять на их отдельные диастереоизомеры на основании их физико-химических различий с помощью хорошо известных специалистам в данной области техники способов, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделять посредством превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем проведения реакции с подходящим оптически активным соединением (например, с хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереоизомеров и превращения (например, посредством гидролиза) отдельных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Также, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы) и рассматриваются как часть настоящего изобретения. Энантиомеры можно также разделять посредством применения колонки для хиральной HPLC.

Также возможно, что соединения и промежуточные соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом настоящего изобретения. Также, например, все кетоенольные и имин-енаминовые формы соединений включены в настоящее изобретение.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т. п.) соединений по настоящему изобретению (включая таковые для солей, сольватов, сложных эфиров соединений и пролекарств на их основе , а также солей, сольватов и сложных эфиров пролекарств), такие как те, которые могут существовать из-за асимметрических атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, также рассматриваются в объеме настоящего раскрытия, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение формулы (I) содержит двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем настоящего изобретения включены как цис-, так и транс-формы, а также смеси. Также, например, все кетоенольные и имин-енаминовые формы соединений включены в настоящее изобретение.) Отдельные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению могут, например, по сути не содержать других изомеров или могут находиться в смеси, например, в виде рацематов или находиться в смеси со всеми другими стереоизомерами или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры по настоящему изобретению могут характеризоваться S- или R-

конфигурацией, как определено Рекомендациями IUPAC 1974. Использование терминов "соль", "сольват", "сложный эфир", "пролекарство" и т. п. в равной мере относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств соединений по настоящему изобретению.

Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Ссылку на соединение формулы в данном документе следует рассматривать как ссылку на его соли, если не указано иное.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами PCSK9. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой ингибиторы PCSK9.

Настоящее изобретение направлено на соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры и фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры.

Активность соединений

Активность соединений по настоящему изобретению в качестве ингибиторов PCSK9 можно оценивать с применением анализа переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET). С помощью данного анализа переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) измеряют способность соединений по настоящему изобретению препятствовать связыванию PCSK9 человека с LDLR человека, предусматривая измерения как удельной активности (IC50), так и эффективности (Amax).

Получают растворы с различными концентрациями путем разбавления соединения по настоящему изобретению в диметилсульфоксиде (DMSO) и полученные растворы вносят пипеткой в планшет. DMSO применяют в качестве отрицательного контроля. Подготавливают промежуточный планшет путем переноса известного количества каждого раствора соединения и контроля из планшета с соединением в соответствующую лунку, содержащую буфер для анализа, и тщательного смешивания. Затем для применения в анализе подготавливают третий планшет путем добавления PCSK9 человека с Alexa Fluor 647 с последующим добавлением известного количества каждого раствора из промежуточного планшета. Не меченную PCSK9 человека в буфере для анализа, содержащем DMSO, применяют в качестве положительного контроля для анализа. После инкубации добавляют внеклеточный домен LDLR-криптат европия в каждую лунку планшета для анализа и полученную смесь инкубируют в течение дополнительного периода времени. Измеряют сигнал TR-FRET и применяют FRET-соотношение (FRET/европий) для подсчета IC_{50} и Amax соединений.

Способ синтеза соединений

Соединения по настоящему изобретению можно получать различными способами,

включая стандартные химические методы. Подходящие пути синтеза указаны на схемах, приведенных ниже.

Соединения формулы (I) можно получать способами, известными в области органического синтеза, как частично изложено в следующих схемах синтеза. На схемах, описанных ниже, подразумевается, что при необходимости используются защитные группы для неустойчивых или реакционно-способных групп в соответствии с общими принципами или химией. Работу с защитными группами проводят в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с применением способов, очевидных для специалистов в данной области техники. Способы отбора, а также условия проведения реакции и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений формулы (I).

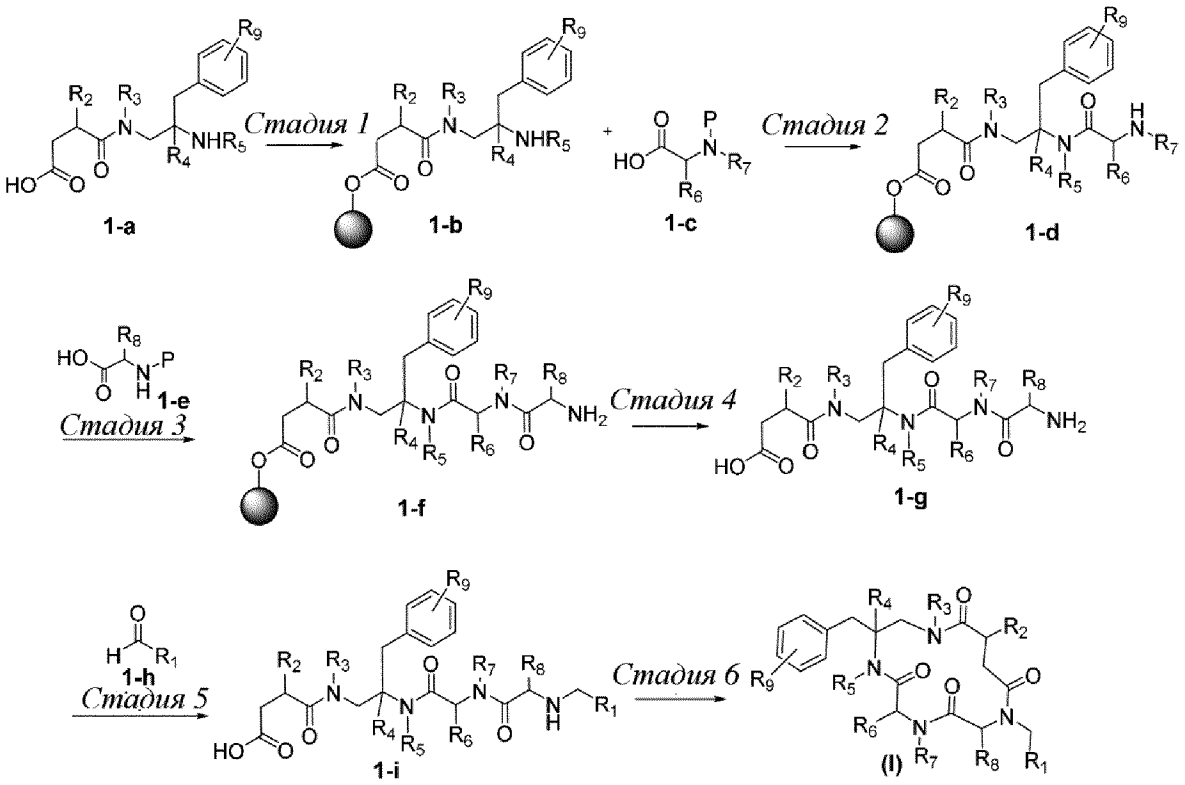
Специалисты в данной области техники смогут определить наличие стереоцентра в соединениях формулы (I). Соответственно, в настоящее изобретение включены как возможные стереоизомеры (если это не указано в синтезе), а также включены не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или диастереоизомеры. Если соединение необходимо в виде отдельного энантиомера или диастереоизомера, его можно получать с помощью стереоспецифического синтеза или разделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно выполнять любым подходящим способом, известным из уровня техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" E. L. Eliel, S. H. Wilen, и L. N. Mander (Wiley-lnterscience, 1994).

Описанные в данном документе соединения можно получать из коммерчески доступных исходных материалов или синтезировать с применением известных органических, неорганических и/или ферментативных способов.

Получение соединений

Соединения по настоящему изобретению можно получать множеством способов, широко известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или вариаций на их основе, как понятно специалисту в данной области техники. Предпочтительные способы включают без ограничения способы, описанные ниже. Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с помощью следующих стадий, указанных в общих схемах 1 и 2, которые предусматривают разные последовательности сборки промежуточных соединений **1-a**, **1-b**, **1-c**, **1-d**, **1-e**, **1-f**, **1-g**, **1-h**, **1-i**, **2-a**, **2-b**, **2-c**, **2-d**и **2-e**. Исходные материалы являются либо коммерчески доступными, либо изготовленными с помощью известных процедур в упомянутых литературных источниках или проиллюстрированных в данном документе.

Общая схема 1



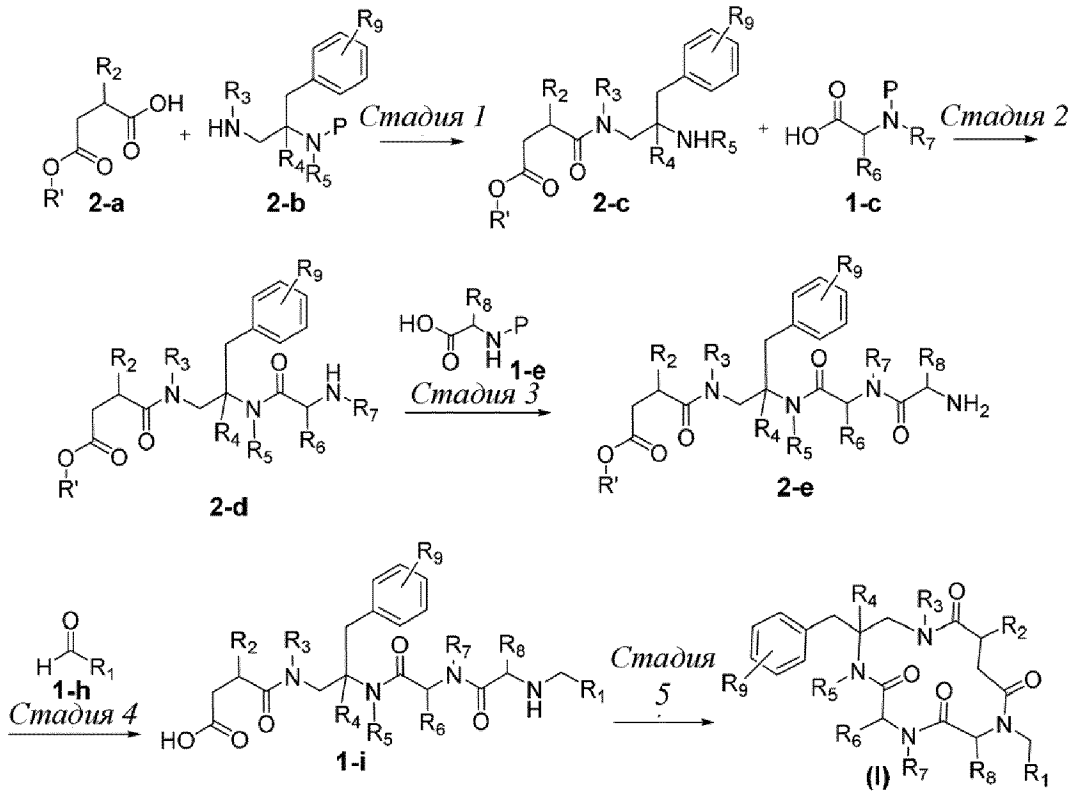
При этом R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 определены в формуле (I), X_3 представляет собой CH_2, X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), и P представляет собой защитную группу амина (например, трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) и т. д.).

Общий путь получения соединений формулы (I) посредством применения промежуточных соединений **1-a**, **1-b**, **1-c**, **1-d**, **1-e**, **1-f**, **1-g**, **1-h** и **1-i** указан на **общей схеме 1**. С помощью обработки **1-a** с помощью PS-2-хлортритилхлоридной смолы в присутствии основания (например, триэтиламина (TEA), N, N-диизопропилэтиламина (DIPEA) и т. д.) и в растворителе (например, дихлорметане (DCM), диметилформамиде (DMF) и т. д.) получают **1-b**. Синтез промежуточного соединения **1-d** можно осуществлять посредством реакции сочетания **1-b** с **1-c** в стандартных условиях для реакции сочетания с применением реагента для реакции сочетания, в которой образуется амид (например, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийтетрафторбората (TBTU), O-(1H-6-хлорбензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийгексафторфосфата (HCTU) или O-(7-азобензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийгексафторфосфата (HATU) и т. д.), и необязательно основания (например, TEA, DIPEA и т. д.) в растворителе (например, N-метилпирролидине (NMP) или DMF) на смоле (например, смоле TentaGel™ S RAM) с последующим удалением защитной группы амина P (например, обработки с помощью 4-метилпиперидина/DMA для удаления группы Fmoc). С помощью реакции сочетания **1-d** и кислоты **1-e** с применением реагента для реакции сочетания, в которой образуется амид (например, TBTU, HCTU, HATU и т. д.), и необязательно основания (например, TEA, DIPEA и т. д.) с последующим удалением защитной группы (например, обработки с помощью 4-метилпиперидина/DMA для удаления группы Fmoc или TFA для удаления

группы Boc) получают **1-f**.

С помощью отщепления **1-f** от смолы путем повторяющейся обработки с помощью 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (HFIP) в растворителе (например, DCM) получают **1-g**. С помощью восстановительного аминирования амина **1-g** и альдегида **1-h** в присутствии восстановителя (например, триацетоксиборогидрида натрия, цианоборогидрида натрия, борогидрида натрия и т. д.), необязательно кислоты (например, уксусной кислоты (AcOH)) в растворителе (например, метаноле (MeOH) и/или DCM), получают **1-i**. С помощью циклизации **1-i** с применением стандартных условий для реакции сочетания, например реагента для реакции сочетания, в которой образуется амид (например, HATU, HOAt, TBTU и/или HCTU), необязательно основания (например, 2,6-лутидина, TEA, DIPEA и т. д.) в растворителе (например, DCM, NMP, DMF и т. д.) получают необходимое соединение формулы (I).

Общая схема 2



При этом R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, и R_9 определены в формуле (I), X_3 представляет собой CH_2, X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), R' представляет собой алкильную группу, и P представляет собой защитную группу амина (например, трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) и т. д.).

В качестве альтернативы, соединения формулы (I) можно получать путем применения промежуточных соединений **1-c**, **1-e**, **1-h**, **1-i**, **2-a**, **2-b**, **2-c**, **2-d** и **2-e**, как указано на **общей схеме 2**. Синтез промежуточного соединения **2-c** можно осуществлять

посредством реакции сочетания **2-a** с **2-b** в стандартных условиях для реакции сочетания с применением реагента для реакции сочетания, в которой образуется амид (например, TBTU, HCTU, HATU и т. д.), и необязательно основания (например, TEA, DIPEA и т. д.) в растворителе (например, NMP, DMF и т. д.) с последующим удалением защитной группы амина P (например, обработкой с помощью 4-метилпиперидина/DMA для удаления группы Fmoc). С помощью реакции сочетания амина **2-c** и кислоты **1-c** с применением реагента для реакции сочетания, в которой образуется амид (например, TBTU, HCTU, HATU и т. д.), и необязательно основания (например, TEA, DIPEA и т. д.) с последующим удалением защитной группы (например, обработкой с помощью 4-метилпиперидина/DMA для удаления группы Fmoc или TFA для удаления группы Boc) получают **2-d**. Стадии реакции сочетания и удаления защитной группы повторяют на стадии 3 с применением стандартных условий для реакции сочетания, описанных выше, с получением промежуточного соединения **2-e**. С помощью восстановительного аминирования амина **2-e** и альдегида **1-h** в присутствии восстановителя, например триацетоксиборогидрида натрия, цианоборогидрида натрия или борогидрида натрия, и необязательно кислоты (например, AcOH) в растворителе (например, MeOH и/или DCM) с последующим гидролизом сложного эфира с применением кислоты (например, TFA) в растворителе (например, DCM) получают **1-i**. С помощью циклизации **1-i** с применением стандартных условий для реакции сочетания, например реагента для реакции сочетания, в которой образуется амид (например, HATU, HOAt, TBTU и/или HCTU), необязательно основания (например, 2,6-лутидина, TEA или DIPEA) в растворителе (например, DCM, NMP или DMF) получают необходимое соединение формулы (I).

Следует понимать, что в указанных выше описании и формуле различные группы X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8 и R_9 и другие переменные являются такими, как определено выше, если не указано иное. Кроме того, для целей синтеза соединения из общих схем 1 и 2 представлены только с выбранными радикалами для иллюстрации общей методики синтеза соединений формулы (I), определенных в данном документе.

Способы применения раскрытых соединений

Другой аспект настоящего изобретения направлен на способ модулирования PCSK9. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ ингибирования PCSK9. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, в развитии которых участвует PCSK9. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, в развитии которых участвует PCSK9, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, ингибирования или устранения у пациента заболевания или нарушения, ассоциированных с ингибированием PCSK9, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, ингибирования или устранения гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов, ксантомы, заболевания периферических артерий, сепсиса, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL или повышенного содержания триглицеридов. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу обеспечения снижения содержания Lp(a), снижения уровней Lp(a) в плазме крови, снижения уровней Lp(a) в сыворотке крови, снижения уровней TRL или LDL в сыворотке крови, снижения уровней триглицеридов в сыворотке крови, снижения содержания LDL-C, снижения общих

концентраций apoB в плазме крови, снижения содержания LDL apoB, снижения содержания TRL apoB или снижения содержания холестерина, отличного от HDL-C. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в лечении, предупреждении, ингибировании или устранении заболевания или нарушения, в развитии которых участвует PCSK9.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в лечении, предупреждении, ингибировании или устранении заболевания или нарушения, ассоциированного с ингибированием PCSK9.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в лечении, предупреждении, ингибировании или устранении гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов, ксантомы, заболевание периферических артерий, сепсиса, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL или повышенного содержания триглицеридов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в осуществлении снижения содержания Lp(a), осуществлении снижения уровней Lp(a) в плазме крови, осуществлении снижения уровней Lp(a) в сыворотке крови, осуществлении снижения уровней TRL или LDL в сыворотке крови, осуществлении снижения уровней триглицеридов в сыворотке

крови, осуществлении снижения содержания LDL apoB, осуществлении снижения содержания TRL apoB или осуществлении снижения содержания холестерина, отличного от HDL-C.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, для лечения, предупреждения, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, в развитии которых участвует PCSK9.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, в изготовлении лекарственного препарата для ингибирования PCSK9.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, ингибирования или устранения гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов, ксантомы, заболевания периферических артерий, сепсиса, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL или повышенного содержания триглицеридов.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, в изготовлении лекарственного препарата для снижения содержания Lp(a), снижения уровней Lp(a) в плазме крови, снижения уровней Lp(a) в сыворотке крови, снижения уровней TRL или LDL в сыворотке крови, снижения уровней триглицеридов в сыворотке крови, снижения содержания LDL apoB, снижения содержания TRL apoB или снижения содержания холестерина, отличного от HDL-C.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в изготовлении лекарственного

препарата для лечения заболевания, ассоциированного с ингибирование PCSK9.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, в развитии которого участвует PCSK9.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, ингибирования или устранения гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов, ксантомы, заболевания периферических артерий, сепсиса, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL или повышенного содержания триглицеридов.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в изготовлении лекарственного препарата для снижения содержания Lp(a), снижения уровней Lp(a) в плазме крови, снижения уровней Lp(a) в сыворотке крови, снижения уровней TRL или LDL в сыворотке крови, снижения уровней триглицеридов в сыворотке крови, снижения содержания LDL apoB, снижения содержания TRL apoB или снижения содержания холестерина, отличного от HDL-C.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению ингибитора PCSK9 для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, ингибировании или устранении гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, воспаления сосудов, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL, повышенного содержания триглицеридов, сепсиса или ксантомы.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и

фармацевтически приемлемый носитель, для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, которые выбраны из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, воспаления сосудов, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL, повышенного содержания триглицеридов, сепсиса и ксантомы.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель, для применения в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора PCSK9 для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, ингибировании или устранении заболевания или состояния, в развитии которых участвует PCSK9, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, ингибирования или устранения заболевания или состояния, опосредованных PCSK9, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер или фармацевтическую композицию, содержащую соединение

формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных выше, заболевание или нарушение, опосредованные PCSK9, заболевание или нарушение, в развитии которых участвует PCSK9, заболевание или нарушение у пациента, ассоциированные с ингибированием PCSK9, и заболевание, ассоциированное с ингибированием PCSK9, выбраны из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, воспаления сосудов, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL, повышенного содержания триглицеридов, сепсиса и ксантомы.

Соединения по настоящему изобретению находят применение в осуществлении снижения или понижения содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C) у индивидуума, нуждающегося в этом. Индивидуум может характеризоваться стабильно повышенными уровнями LDL-C. В некоторых вариантах осуществления индивидуум характеризуется уровнями LDL-C в плазме крови, являющимися постоянно выше 70 мг/дл, например выше 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180 или 190 мг/дл или выше. Соединения по настоящему изобретению можно также применять для осуществления снижения или понижения содержания холестерина, отличного от холестерина липопротеинов высокой плотности (холестерина, отличного от HDL-C), или содержания общего холестерина у индивидуума, нуждающегося в этом.

Настоящее изобретение также относится к способам обеспечения улучшения в отношении маркеров холестерина в крови, ассоциированных с повышенным риском развития заболевания сердца. Такие маркеры включают высокий общий холестерин, высокий LDL, высокое соотношение общего холестерина к HDL и высокое соотношение LDL и HDL. Содержание общего холестерина, составляющее менее 200 мг/дл, считается желательным, 200-239 мг/дл считается пограничо высоким, и 240 мг/дл и выше считается высоким.

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы осуществления снижения содержания LDL-C, липопротеинов, отличных от HDL-C, и/или общего холестерина у индивидуума, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель, описанный в данном документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемым соли, гидрату, сольвату, стереоизомеру или таутомеру или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, применяемым для лечения заболеваний, включающих без ограничения гиперхолестеринемию,

гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, ситостеролемию, атеросклероз, артериосклероз, коронарную болезнь сердца, заболевание периферических сосудов, заболевание периферических артерий, воспаление сосудов, повышенное содержание Lp(a), повышенное содержание LDL, повышенное содержание TRL, повышенное содержание триглицеридов, сепсис и ксантому.

В одном варианте осуществления предусмотрены способы лечения заболевания или нарушения, в развитии которых участвует PCSK9, в том числе гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, заболевания периферических артерий, воспаления сосудов, повышенного содержания Lp(a), повышенного содержания LDL, повышенного содержания TRL, повышенного содержания триглицеридов, сепсиса и ксантомы, включающий введение пациенту, страдающего от по меньшей мере одного из указанных заболеваний или нарушения, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель.

Раскрытые соединения по настоящему изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения или предупреждения нарушения и/или предупреждения его развития у субъектов.

Раскрытые соединения по настоящему изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения или предупреждения нарушения и/или предупреждения его развития у субъектов.

Введение, фармацевтические композиции и дозирование раскрытых соединений

Введение раскрытых соединений можно осуществлять посредством любого способа введения терапевтических средств. Данные способы включают системное или местное введение, такие как способы введения, представляющие собой пероральное, назальное, парентеральное, чрескожное, подкожное, вагинальное, буккальное, ректальное или местное.

В зависимости от предполагаемого способа введения раскрытые композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, препараты для инъекций, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы. порошки, жидкости, суспензии или тому подобное, иногда в стандартных дозах и в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой. Аналогичным образом, их также можно вводить в форме для внутривенного (как болюсного, так и инфузионного), внутрибрюшинного, подкожного или внутримышечного введения и во всех используемых формах, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

Другой аспект настоящего изобретения направлен на фармацевтические

композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как описанные в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, посредством инъекции, инфузии, чрескожного или местного введения) и ректальное введение. Местное введение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно изготавливать в твердой форме (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными из уровня техники. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из

a) разбавителей, например лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;

b) смазывающих веществ, например диоксида кремния, талька, стеариновой кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля; также в случае таблеток

c) связующих средств, например алюмосиликата магния, крахмальной пасты, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидона; при необходимости

d) разрыхлителей, например видов крахмала, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли или шипучих смесей; и

e) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

Жидкие композиции, особенно композиции для инъекций, можно, например, получить посредством растворения, диспергирования и т. п. Например, раскрытое соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т. п., чтобы тем самым образовать изотонический раствор или суспензию для инъекции. Для солюбилизации раскрытых соединений можно применять белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или сывороточные белки.

Раскрытые соединения также можно составлять в виде суппозитория, который может быть приготовлен из жирных эмульсий или суспензий; с использованием полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

Инъекционное парентеральное введение обычно используется для подкожных,

внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Препараты для инъекций можно получать в виде общепринятых форм - либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в виде твердых форм, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

Композиции можно получать в соответствии с общепринятыми способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 99%, от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 1% до приблизительно 20% раскрытого соединения по весу или объему.

Схему дозировки с использованием раскрытого соединения выбирают на основании различных факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функциональное состояние почек и печени пациента и конкретное используемое раскрытое соединение. Лечащий врач или ветеринар средней квалификации может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения, противодействия или приостановки прогрессирования состояния.

Эффективные величины дозировки раскрытых соединений, раскрытых фармацевтических композиций или раскрытых комбинаций, если они используются с целью получения указанного эффекта, находятся в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5000 мг раскрытого соединения, как необходимо для лечения состояния. Композиции для применения in vivo или in vitro могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или его количество, находящееся в диапазоне от одного количества до другого количества в перечне доз. В одном варианте осуществления композиции находятся в форме таблетки, которая может быть делимой. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста, а также индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляется, или их тяжести. Лечащий врач, клиницист или ветеринар средней квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предупреждения, лечения или ингибирования прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в тестах in vitro и in vivo с применением преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян, или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять in vitro в форме растворов, например водных растворов, и in vivo - либо энтерально, парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Дозировка in vitro может находиться в диапазоне значений концентрации от приблизительно 10-3 моль/л до 10-9 моль/л. В зависимости от пути введения, терапевтически эффективное количество in vivo может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до 500 мг/кг или от приблизительно 1 до 100 мг/кг.

Комбинированная терапия

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в терапевтически эффективных количествах в комбинированной терапии с одним или несколькими терапевтическими средствами (фармацевтические комбинации) или способами, например видами немедикаментозной терапии. Например, могут возникать синергетические эффекты с другими сердечно-сосудистыми средствами, антигипертензивными средствами, средствами, расширяющими коронарные сосуды, и мочегонными веществами. Если соединения по настоящему изобретению вводят в сочетании с другими средствами терапии, дозировки совместно вводимых соединений, разумеется, будут варьироваться в зависимости от типа применяемого дополнительного лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от состояния, подвергаемого лечению и т. д.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами либо перед ними или после них. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно от других средств посредством того же или другого пути введения или же вместе с ними в одной фармацевтической композиции. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен продукт, содержащий соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного PCSK9. Продукты, представленные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) вместе в той же фармацевтической композиции, или соединение по настоящему изобретению и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) в отдельной форме, например, в форме набора.

В другом аспекте в настоящее изобретение включено соединение формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij), формулы (Ik), формулы (Im), формулы (Io), соединение согласно любому из вариантов осуществления № 1-№ 20 или варианта осуществления 38 или любому варианту осуществления формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij), формулы (Ik), формулы (Im) и/или формулы (Io), описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в комбинированной терапии. Соединение, композицию, лекарственный

препарат и соединения, предназначенные для применения, формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij), формулы (Ik), формулы (Im), формулы (Io), соединение согласно любому из вариантов осуществления № 1-№ 20 или варианта осуществления 38 или любому варианту осуществления формулы (I), формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If), формулы (Ig), формулы (Ih), формулы (Ii), формулы (Ij), формулы (Ik), формулы (Im) и/или формулы (Io), описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, можно также применять для обеспечения преимущества в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами.

Другой аспект настоящего изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, стереоизомер или таутомер, фармацевтически приемлемый носитель и одно или несколько терапевтических средств. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Комбинированная терапия предусматривает введение заявленных соединений в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами (такими как без ограничения второе средство, такое как без ограничения сердечно-сосудистое средство, адреноблокатор, антигипертензивное средство, ингибитор ангиотензиновой системы, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE), средство, расширяющее коронарные сосуды, мочегонное средство или адреностимулятор, или второе средство, которое целенаправленно воздействует на PCSK9) и немедикаментозными видами терапии (такими как без ограничения хирургия или лучевая терапия). Например, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, предпочтительно соединениями, которые способны усиливать действие соединений по настоящему изобретению. Соединения по настоящему изобретению можно вводить одновременно (в виде единого препарата или отдельного препарата) или последовательно с другим лекарственным средством терапии или способом лечения. Как правило, комбинированная терапия предусматривает введение двух или более лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации со средствами, которые, как известно, обладают благоприятным воздействием на снижение содержания холестерина, в том числе LDL-C, холестерина, отличного от HDL-C, средствами для снижения в содержания триглицеридов, и общим холестерин и/или повышающиеся HDL-C.

Типичные терапевтические средства, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают без ограничения гиполипидемические средства, ниацин и его аналоги, вещества, усиливающие экскрецию желчных кислот, миметик тиреоидных гормонов, селективный агонист рецептора

тиреоидных гормонов (THR) β, ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов (MTP), ингибитор ацил CoA:диацилглицерин ацилтрансферазы 1 (DGAT1), ингибитор белка 1, подобного белку Ниманна-Пика C1 (NPC1-L1), агонист АТФ-связывающих кассетных (ABC) белков G5 или G8, ингибирующая нуклеиновая кислота, целенаправленно воздействующая на PCSK9, ингибирующая нуклеиновая кислота, целенаправленно воздействующая на apoB100, активатор/индуктор apoA-I, стабилизатор или индуктор ABCA1, ингибитор белка-переносчика фосфолипидов (PLTP), рыбий жир, противодиабетическое средство, средство против ожирения, агонисты рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, ингибитор АТФ-цитратлиазы (ACL) и антигипертензивные средства.

Примеры гиполипидемических средств, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению включают без ограничения ингибитор HMG-CoA-редуктазы, ингибиторы скваленсинтазы, агонист LXR, агонист FXR, фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина, смолы, связывающие никотиновую кислоту и желчные кислоты, никотиновую кислоту и другие агонисты GPR109 и аспирин.

Ингибиторы HMG-CoA-редуктазы (т. е., статины) представляют собой класс лекарственных средств, применяемый для понижения уровней холестерина путем ингибирования фермента HMG-CoA-редуктазы, который играет основную роль в выработке холестерина в печени. Повышенные уровни холестерина были ассоциированы с сердечно-сосудистыми заболеваниями и статины, следовательно, применяют в предупреждении таких заболеваний. Типичные статины включают без ограничения аторвастатин, церивастатин, компактин, далвастатин, дигидрокомпактин, флюиндостатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, мевастатин, правастатин, ривастатин, симвастатин и велостатин или их фармацевтически приемлемые соли.

Фибраты или производные фиброевой кислоты обеспечивают понижение содержания триглицеридов и повышение содержания HDL-холестерина. Они могут незначительно влиять на LDL-холестерин. Например, гемфиброзил или фенофибрат назначают людям, у которых имеется очень высокое содержание триглицеридов или у которых имеется низкое содержание HDL и высокое содержание триглицеридов. Гемфиброзил можно применять для снижения риска сердечного приступа у людей с заболеванием коронарных артерий (CAD), у которых имеется низкое содержание HDL и высокое содержание триглицеридов. Примеры фибратов включают без ограничения клофибрат, гемфиброзил, фенофибрат, ципрофибрат и безафибрат.

Ингибиторы абсорбции холестерина представляют собой класс соединений, которые предупреждают поглощение холестерина из тонкого кишечника в кровеносную систему, и, в свою очередь, снижают концентрации LDL-C в плазме крови. Повышенные уровни холестерина ассоциированы с повышенным риском CVD; таким образом, ингибиторы абсорбции холестерина применяют с целью снижения риска CVD. Неограничивающий пример ингибитора абсорбции холестерина представляет собой эзетимиб, ранее известный как "Sch-58235". Другой пример представляет собой Sch-48461.

Оба соединения разработаны Schering-Plough.

Примеры веществ, усиливающих экскрецию желчных кислот, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения холестирамин, колестипол и колесвелам.

Неограничивающий пример миметика тиреоидных гормонов, который можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, представляет собой соединение KB2115.

Неограничивающий пример селективного агониста рецептора тиреоидных гормонов (THR) β, который можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, представляет собой MGL-3196.

DGAT представляет собой фермент, который катализирует последнюю стадию в биосинтезе триацилглицеринов. DGAT катализирует реакцию сочетания 1,2-диацилглицерина с ацил-CoA с жирной кислотой, что приводит к получению кофермента A и триацилглицерина. Были идентифицированы два фермента, которые проявляют DGAT-активность: DGAT1 (ацил-coA-диацилглицерин ацилтрансфераза 1, см. Cases et al, Proc. Natl. Acad. Sci. 95:13018-13023, 1998) и DGAT2 (ацил-coA-диацилглицерин-ацилтрансфераза 2, см. Cases et al, J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001). DGAT1 и DGAT2 не имеют значительной гомологии белковой последовательности. Важно, что нокаутные по DGAT1 мыши защищены от набора веса, индуцированного рационом с высоким содержанием жиров, и инсулинорезистентности (Smith et al, Nature Genetics 25:87-90, 2000). Исходя из фенотипа мышей, нокаутных по DGAT1, предполагают, что ингибитор DGAT1 обладает практической ценностью для лечения ожирения и осложнений, ассоциированных с ожирением. Ингибиторы DGAT1, применимые в указанной комбинации, представляют собой соединения и аналоги, в целом и конкретно раскрытые, например, в WO2007/126957 и WO2009/040410, в частности, в пунктах формулы изобретения, касающихся соединения, и конечных продуктах иллюстративных примеров, объекте изобретения, представляющем собой конечные продукты, фармацевтические препараты, и формуле изобретения.

Примеры ингибиторов DGAT1, подходящих для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения {4-[4-(3-метокси-5-фениламино-пиридин-2-ил)-фенил]-циклогексил}-уксусную кислоту, (4-{4-[5-(1-метил-1H-пиразол-3-иламино)-пиридин-2-ил]-фенил}-циклогексил)-уксусную кислоту, (4-{4-[5-(5-фтор-6-метокси-пиридин-3-иламино)-пиридин-2-ил]-фенил}-циклогексил)-уксусную кислоту, (4-{5-[5-(6-трифторметил-пиридин-3-иламино)-пиридин-2-ил]-спироциклогексилиденил-1,1'-инданил}-уксусную кислоту, (4-{4-[5-(бензооксазол-2-иламино)-пиридин-2-ил]-фенил}-циклогексил)-уксусную кислоту, 4-(4-{4-[2-(3-хлорфениламино)-оксазол-5-ил]-фенил}-циклогексил)-масляную кислоту, (4-{4-[5-(6-трифторметил-пиридин-3-иламино)-пиридин-2-ил]-фенил}-циклогексил)-уксусную кислоту, (6-{4-[4-(2H-тетразол-5-илметил)-циклогексил]-фенил}-пиридазин-3-ил)-(6-трифторметил-пиридин-3-ил)-амин, 3-(4-{4-[6-(6-трифторметил-пиридин-3-иламино)-пиридазин-3-ил]-фенил}-циклогексилметил)-4H-[1,2,4]оксадиазол-5-он, (1-{4-[6-(3-

трифторметил-фениламино)-пиридазин-3-ил]-фенил}-пиперидин-4-ил)-уксусную кислоту, (4-{4-[4-метил-6-(6-трифторметил-пиридин-3-иламино)-пиридазин-3-ил]-фенил}-циклогексил)-уксусную кислоту, (4-{4-[5-(6-трифторметил-пиридин-3-иламино)-пиразин-2-ил]-фенил}-циклогексил)-уксусную кислоту, 6-[5-(4-хлор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-(2,6-дихлор-фенил)-1H-бензимидазол, 6-(5-циклогексил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-2-(2,6-дихлор-фенил)-1H-бензимидазол, 6-(5-бутил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-2-(2,6-дихлор-фенил)-1H-бензимидазол, 2-(2,6-дихлор-фенил)-6-[5-(5-метил-пиридин-3-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол, 6-[5-(4-хлор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-(2,6-диметил-4-морфолин-4-ил-фенил)-1H-бензимидазол, 6-[5-(4-хлор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-(3,5-дихлор-пиридин-4-ил)-1H-бензимидазол, 3-(4-{5-[5-(4-метокси-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметил-фенил)-2,2-диметилпропионовую кислоту, 3-(4-{6-[5-(4-метокси-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметил-фенил)-пропионовую кислоту, 3-(4-{6-[5-(4-метоксифениламино)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметилфенил)-пропионовую кислоту, [3-(4-{6-[5-(4-хлор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметил-фенил)-пропил]-фосфоновую кислоту, 2-(2,6-дихлор-фенил)-6-(4,5-дифенил-оксазол-2-ил)-1H-бензимидазол, (4-{6-[5-(4-хлор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-3,5-диметил-фенокси)-уксусную кислоту, 2-(2,6-дихлор-фенил)-6-(5-пирролидин-1-ил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-1H-бензимидазол и 3,5-диметил-4-{6-[5-(4-трифторметил-фениламино)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-1H-бензимидазол-2-ил}-фенол.

Неограничивающий пример ингибитора белка 1, подобного белку Ниммана-Пика C1 (NPC1-L1), который можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, представляет собой эзетимиб.

Аполипопротеин A-I представляет собой белок, который у людей кодируется геном APOA1. У него особая роль в метаболизме липидов. Аполипопротеин A-I представляет собой главный белковый компонент липопротеинов высокой плотности (HDL) в плазме крови. Хиломикроны, секретированные из энтероцитов, также содержат ApoA-I, но он быстро переносится в HDL в кровотоке. Белок способствует оттоку холестерина из тканей к печени для экскреции. Он представляет собой кофактор для лецитинхолестеролацилтрансферазы (LCAT), который ответственен за образование большинства сложных эфиров холестерина в плазме крови. Было показано, что у людей инфузия варианта apoA-I приводит к регрессии атеросклеротической бляшки, как оценено с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования; таким образом, apoA-I снижает риск CVD и обладает способностью как замедлять прогрессирование, так и вызывать регрессию атеросклероза. Неограничивающий пример активатора/индуктора apoA-I представляет собой RVX208.

АТФ-связывающий кассетный транспортер, ABCA1 (представитель 1 подсемейства транспортеров ABCA человека), также известный как регуляторный белок оттока холестерина (CERP), представляет собой белок, который у людей кодируется геном

ABCA1. Данный транспортер представляет собой основной регулятор клеточного гомеостаза холестерина и фосфолипидов. Неограничивающий пример регулятора ABCA1 представляет собой пробукол. Пробукол обеспечивает понижение уровня холестерина в кровотоке путем повышения скорости катаболизма LDL. Дополнительно, пробукол может ингибировать синтез холестерина и замедлять абсорбцию холестерина. Пробукол представляет собой сильный антиоксидант, который препятствует окислению холестерина в LDL; это замедляет образование пенистых клеток, которые являются одной из причин образования атеросклеротических бляшек.

Печеночный X-рецептор (LXR) является представителем семейства ядерных рецепторов, состоящего из транскрипционных факторов, и является близкородственным ядерным рецепторам, таким как PPAR, FXR и RXR. Печеночные X-рецепторы (LXR) представляют собой важные регуляторы гомеостаза холестерина, жирных кислот и глюкозы. Агонисты LXR эффективны при обеспечении лечения в мышиных моделях атеросклероза, диабета, противовоспалительного действия и болезни Альцгеймера. Обработка с помощью агонистов LXR (включая без ограничения гипохоламид, T0901317, GW3965 или N, N-диметил-3-бета-гидрокси-холенамид (DMHCA)) обеспечивает снижение уровня холестерина в сыворотке крови и печени и ингибирование развития атеросклероза в мышиных моделях заболеваний. Примеры агонистов LXR включают без ограничения GW3965 (синтетический нестероидный агонист/активатор печеночного X-рецептора (LXR)) и T0901317 (двойной агонист LXR и FXR).

Фарнезоидный X-рецептор (FXR), также известный как NR1H4 (подсемейство 1 ядерных рецепторов, группа H, представитель 4) является ядерным гормональным рецептором с активностью, подобной такой, которая характерна другим стероидным рецепторам, таким как эстрогеновые или прогестероновые, но формой, более подобной форме PPAR, LXR и RXR. Известно, что активация ядерного рецептора FXR обеспечивает улучшение в отношении гипергликемии и гиперлипидемии. Неограничивающий пример агонистов FXR представляет собой GW4064 (3-(2,6-дихлорфенил)-4-(3'-карбокси-2-хлорстильбен-4-ил)оксиметил-5-изопропилизоксазол).

Белок-переносчик фосфолипидов (PLTP) представляет собой белок, который у людей кодируется геном PLTP. Белок, кодируемый данным геном, является одним из по меньшей мере двух белков-переносчиков липидов, найденных в плазме крови человека, при этом другой представляет собой CETP. Кодируемый белок переносит фосфолипиды из обогащенных триглицеридами липопротеинов в HDL. В дополнение к регуляции размера частиц HDL данный белок может быть вовлечен в метаболизм холестерина. Для данного гена было найдено по меньшей мере два транскрипционных варианта, кодирующих разные изоформы. Поскольку PLTP влияет на метаболизм как обогащенных триглицеридами липопротеинов, так и HDL, модуляция данного белка-переносчика потенциально может изменять риск развития сердечно-сосудистого заболевания.

Рыбий жир получают из ткани масляных рыб. Рыбьи жиры содержат омега-3-жирные кислоты, эйкозапентаеновую кислоту (EPA) и докозагексаеновую кислоту (DHA),

предшественники эйкозаноидов, которые, как известно, имеют множество преимуществ для здоровья. Рыбий жир и другие источники омега-3 наиболее настоятельно рекомендуют для следующих состояний: гипертриглицеридемия, вторичное сердечно-сосудистое заболевание и предупреждение высокого кровяного давления. Например, Lovaza ® применяют наряду с рационом, характеризующейся низким содержанием жиров и низким содержанием холестерина, для обеспечения понижения очень высокого содержания триглицеридов (жиров) в крови. Примеры омега-3 жирных кислот, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения Lovaza ® и Vascepa ® (эйкозапентэтил).

Примеры антидиабетических средств, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения инсулин, производные и миметики инсулина; средства, повышающие секрецию инсулина, такие как сульфонилмочевины; инсулинотропные лиганды рецепторов сульфонилмочевины, такие как меглитиниды, например натеглиниды и репаглиниды; ингибиторы протеин-тирозин-фосфатазы-1B (PTP-1B), включая без ограничения PTP-112; ингибиторы GSK3 (киназы 3 гликоген синтазы), включая без ограничения SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 и NN-57-05445; лиганды RXR, включая без ограничения GW-0791 и AGN-194204; ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы, включая без ограничения T-1095; ингибиторы гликогенфосфорилазы A, включая без ограничения BAY R3401; бигуаниды, включая без ограничения метформин; ингибиторы альфа-глюкозидазы, включая без ограничения акарбозу; GLP-1 (глюкагоноподобный пептид-1), аналоги GLP-1, включая без ограничения эксендин-4 и миметики GLP-1; и ингибиторы DPPIV (дипептидилпептидазы IV), включая без ограничения вилдаглиптин.

Примеры сульфонилмочевин включают без ограничения толбутамид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, 4-хлор-*N*-[(1-пиролидиниламино)карбонил]бензолсульфонамид (гликопирамид), глибенкламид (глибурид), гликлазид, 1-бутил-3-метанилилмочевина, карбутамид, глибонурид, глипизид, гликвидон, глизоксепид, глибутиазол, глибузол, глигексамид, глимидин, глипинамид, фенбутамид, амарил и толилцикламид или их фармацевтически приемлемые соли.

DPP-IV (дипептидилпептидаза IV) ответственна за инактивацию GLP-1. Более конкретно, DPP-IV генерирует антагонист рецептора GLP-1 и тем самым сокращает время физиологического ответа на GLP-1. GLP-1 является основным стимулятором секреции инсулина в поджелудочной железе и обладает непосредственными положительными эффектами в отношении удаления глюкозы.

Ингибитор DPP-IV может быть пептидом или, предпочтительно, отличным от пептида. Примеры ингибиторов DPP-IV также включают без ограничения общие и конкретные ингибиторы DPP-IV, раскрытые в WO 98/19998, DE 19616486A1, WO 00/34241 и WO 95/15309, в каждом случае, в частности, в пунктах формулы изобретения, касающихся соединения, и конечных продуктах иллюстративных примеров, при этом объект изобретения, представляющий собой конечные продукты, фармацевтические препараты, и

формула изобретения, таким образом включены в настоящую заявку посредством ссылки на данные публикации.

GLP-1 (глюкагоноподобный пептид-1) представляет собой инсулинотропный белок, который описан, например, W.E. Schmidt et al. в *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 и в US 5705483. Термин "агонисты GLP-1" включает варианты и аналоги GLP-1(7-36)NH_2, которые раскрыты, в частности, в U.S 5120712, U.S 5118666, U.S 5512549, WO 91/11457 и у C. Orskov и соавт. в *J. Biol. Chem.*, 264 (1989) 12826. Дополнительные примеры включают GLP-1(7-37), при этом в данном соединении амидная функциональная группа на карбокси-конце Arg^{36} заменена на Gly, занимающий 37-е положение в молекуле GLP-1(7-36)NH_2, и его варианты и аналоги, в том числе GLN^9-GLP-1(7-37), D-GLN^9-GLP-1(7-37), ацетил-LYS^9-GLP-1(7-37), LYS^{18}-GLP-1(7-37) и, в частности, GLP-1(7-37)OH, VAL^8-GLP-1(7-37), GLY^8-GLP-1(7-37), THR^8-GLP-1(7-37), MET^8-GLP-1(7-37) и 4-имидазопропионил-GLP-1. Особенное предпочтение также отдается агонисту GLP, представляющему собой аналог эксендина-4, описанному Greig и соавт. в *Diabetologia,* 1999, 42, 45-50.

В определение "антидиабетическое средство" также включены усилители чувствительности к инсулину, которые восстанавливают нарушенную функцию рецептора инсулина для снижения резистентности к инсулину и, следовательно, повышают чувствительность к инсулину. Примеры включают гипогликемические производные тиазолидиндиона (например, глитазон, (*S*)-((3,4-дигидро-2-(фенил-метил)-2*H*-1-бензопиран-6-ил)метил-тиазолидин-2,4-дион(энглитазон), 5-{[4-(3-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)-1-оксопропил)фенил]метил}тиазолидин-2,4-дион(дарглитазон), 5-{[4-(1-метилциклогексил)метокси)фенил]метил}тиазолидин-2,4-дион(сиглитазон), 5-{[4-(2-(1-индолил)этокси)фенил]метил}-тиазолидин-2,4-дион (DRF2189), 5 {4-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси)]бензил}тиазолидин-2,4-дион (BM-13.1246), 5-(2-нафтилсульфонил)тиазолидин-2,4-дион (AY-31637), бис{4-[(2,4-диоксо-5-тиазолидинил)метил]фенил}метан (YM268), 5-{4-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)-2-гидроксиэтокси]бензил}тиазолидин-2,4-дион (AD-5075), 5-[4-(1-фенил-1-циклопропанкарбониламино)бензил]тиазолидин-2,4-дион (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-дигидроиндол-1-ил)этокси)фенил]метил}тиазолидин-2,4-дион, 5- [3- (4-хлорфенил])-2-пропинил]-5-фенилсульфонил)тиазолидин-2,4-дион, 5-[3-(4-хлорфенил])-2-пропинил]-5-(4-фторфенилсульфонил)тиазолидин-2,4-дион, 5-{[4-(2-(метил-2-пиридиниламино)этокси)фенил]метил}тиазолидин-2,4-дион (росиглитазон), 5-{[4-(2-(5-этил-2-пиридил)этокси)фенил]метил}тиазолидин-2,4-дион (пиоглитазон), 5-{[4-((3,4-дигидро-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2*H*-1-бензопиран-2-ил)метокси)-фенил]метил}тиазолидин-2,4-дион (троглитазон), 5-[6-(2-фторбензилокси)нафталин-2-илметил]тиазолидин-2,4-дион (MCC555), 5-{[2-(2-нафтил)бензоксазол-5-ил]метил}тиазолидин-2,4-дион (T-174) и 5-(2,4-диоксотиазолидин-5-илметил)-2-метокси-N-(4-трифторметилбензил)бензамид (KRP297)).

Примеры средств против ожирения, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения орлистат,

сибутрамин, фентермин и антагонисты каннабиноидного рецептора 1 (CB1), например римонабант.

Примеры агонистов рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения фенофибрат, пиоглитазон, росиглитазон, тесаглитазар, BMS-298585, L-796449, соединения, конкретно описанные в заявке на патент WO 2004/103995, т. е. соединения из примеров 1-35 или соединения, конкретно перечисленные в пункте формулы изобретения 21, или соединения, конкретно описанные в заявке на патент WO 03/043985, т. е. соединения из примеров 1-7 или соединения, конкретно перечисленные в пункте формулы изобретения 19, и в частности (R)-1-{4-[5-метил-2-(4-трифторметил-фенил)-оксазол-4-илметокси]-бензолсульфонил}-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоксильную или ее соль.

Примеры гиполипидемических средств, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения ингибитор HMG-CoA-редуктазы, ингибиторы скваленсинтазы, агонист LXR, агонист FXR, фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина, смолы, связывающие никотиновую кислоту и желчные кислоты, бемпедоевую кислоту, никотиновую кислоту и другие агонисты GPR109 и аспирин.

Примеры антигипертензивных средств, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения петлевые мочегонные средства; ангиотензинпревращающий фермент (ACE); ингибиторы Na-K-АТФазного мембранного насоса; ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP); ингибиторы ACE/NEP; антагонисты ангиотензина II; ингибиторы ренина; блокаторы β-адренергических рецепторов; инотропные средства; кальциевый канал; антагонисты рецептора альдостерона; и ингибиторы альдостеронсинтазы.

Примеры петлевых мочегонных средств, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения этакриновую кислоту, фуросемид и торсемид.

Термин "ингибитор ACE" (также известный как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента) включает молекулы, которые прерывают ферментативное расщепление ангиотензина I до ангиотензина II. Данные соединения можно применять для регуляции артериального давления и для лечения застойной сердечной недостаточности. Примеры включают без ограничения алацеприл, беназеприл, беназеприлат, каптоприл, церонаприл, цилазаприл, делаприл, эналаприл, энаприлат, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, моэксиприл, мовелтоприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, спираприл, темокаприл и трандолаприл или их фармацевтически приемлемую соль.

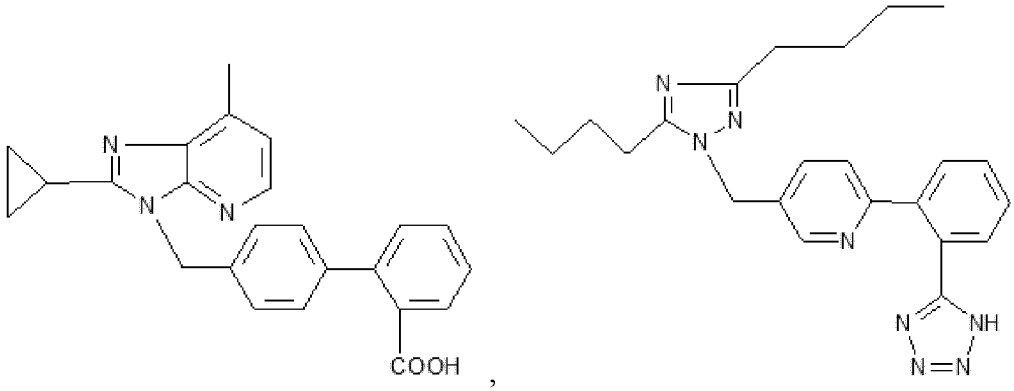
Неограничивающий пример ингибитора Na-K-АТФазного мембранного насоса представляет собой дигоксин.

Термин "ингибитор NEP" относится к соединению, которое ингибирует нейтральную эндопептидазу (NEP). Примеры включают без ограничения кандоксатрил,

кандоксатрилат, дексекадотрил, экадотрил, рацекадотрил, сампатрилат, фазидотрил, омапатрилат, гемопатрилат, даглутрил, SCH-42495, SCH-32615, UK-447841, AVE-0848, PL-37 и сложный эфир (2R,4s)-5-бифенил-4-ил-4-(3-карбокси-пропиониламино)-2-метил-пентановой кислоты и этила или их фармацевтически приемлемую соль. Ингибиторы NEP также включают фосфоно/биарил-замещенные дипептидные производные, раскрытые в патенте США 5155100. Ингибиторы NEP также включают производное N-меркаптоацилфенилаланина, раскрытое в заявке согласно PCT WO 2003/104200. Ингибиторы NEP также включают антигипертензивные средства двойного действия, раскрытые в заявках согласно PCT WO 2008/133896, WO 2009/035543 или WO 2009/134741. Другие примеры включают соединения, раскрытые в заявках на патент США 12/788794; 12/788766 и 12/947029. Ингибиторы NEP также включают соединения, раскрытые в WO 2010/136474, WO 2010/136493, WO 2011/061271, WO 2012/065953, WO 2012/065956, WO 2014/126979 и WO 2014/015965. Другие примеры ингибиторов NEP представляют собой соединения, раскрытые в WO2015116786, WO2015116760, WO2014138053, WO2014025891, WO2013184934, WO2013067163, WO2012166389, WO2012166387, WO2012112742 и WO2012082853.

Термин "ингибиторы ACE/NEP" относится к соединению, которое ингибирует как ангиотензин-превращающий фермент (ACE), так и нейтральную эндопептидазу (NEP). Примеры ингибиторов ACE/NEP, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения омапатрилат, сампатрилат и фазидотрил.

Класс антагонистов ангиотензина II или антагонистов рецептора AT_1 включает соединения, имеющие различные структурные особенности, в основном предпочтительны соединения, отличные от пептидов. Примеры антагонистов ангиотензина II, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения валсартан, лозартан, кандесартан, эпросартан, ирбесартан, саприсартан, тазосартан, телмисартан, соединения с обозначением E-1477 и ZD-8731 следующих формул

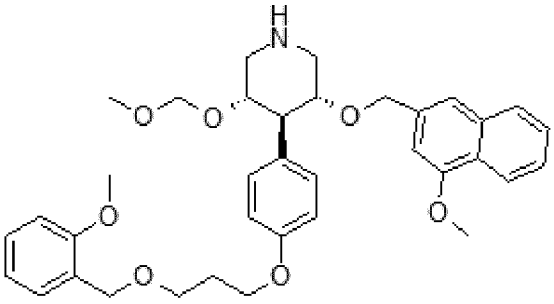


SC-52458 ZD-8731

или в каждом случае их фармацевтически приемлемую соль.

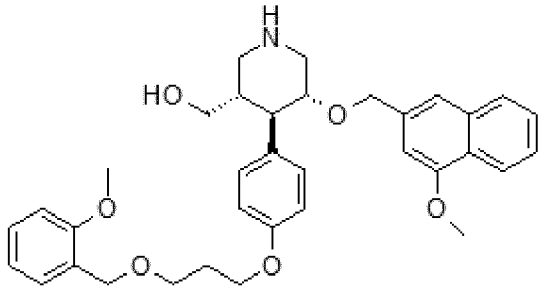
Термин "ингибитор ренина" включает дитекирен (химическое название: [1S-[1R,2R,4R(1R,2R)]]-1-[(1,1-диметилэтокси)карбонил]-L-пролил-L-фенилаланил-N-[2-

гидрокси-5-метил-1-(2-метилпропил)-4-[[[2-метил-1-[[(2 пиридинилметил)амино]карбонил]бутил]амино]карбонил]гексил]-N-альфа-метил-L-гистидинамид); терлакирен (химическое название: [R-(R, S)]-N-(4-морфолинилкарбонил)-L-фенилаланил-N-[1-(циклогексилметил)-2-гидрокси-3-(1-метилэтокси)-3-оксопропил]-S-метил-L-цистеинамид); алискирен (химическое название: (2S,4s,5S,7S)-5-амино-N-(2-карбамоил-2,2-диметилэтил)-4-гидрокси-7-{[4-метокси-3-(3-метоксипропокси)фенил]метил}-8-метил-2-(пропан-2-ил)нонанамид) и занкирен (химическое название: [1S-[1R[R(R)],2S,3r]]-N-[1-(циклогексилметил)-2,3-дигидрокси-5-метилгексил]-альфа-[[2-[[(4-метил-1-пиперазинил)сульфонил]метил]-1-оксо-3-фенилпропил]-амино]-4-тиазолпропанамид) или их гидрохлоридные соли, или SPP630, SPP635 и SPP800, разработанные Speedel, или RO 66-1132 и RO 66-1168 формулы (A) и (B):



(A)

и



(B)

или их фармацевтически приемлемые соли. Термин "алискирен", если не определен конкретно, следует понимать и как свободное основание, и как его соль, в частности его фармацевтически приемлемую соль, наиболее предпочтительно его гемифумаратную соль.

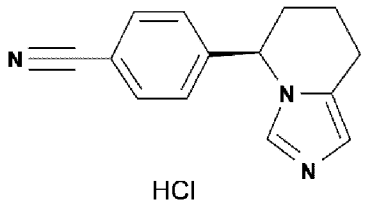
Примеры блокаторов β-адренергических рецепторов, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения ацебутолол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол, надолол, пропранолол, соталол и тимолол.

Примеры инотропных средств, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения дигоксин, добутамин и милринон. Инотропы, используемые в данном документе, включают, например, добутамин, изопротеренол, милринон, амиринон, левосимендан, эпинефрин, норэпинефрин, изопротеренол и дигоксин.

Примеры блокаторов кальциевых каналов, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения амлодипин,

бепридил, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нимодипин, нифедипин, нисолдипин и верапамил.

Класс ингибиторов альдостеронсинтазы включает как стероидные, так и нестероидные ингибиторы альдостеронсинтазы, при этом последние являются наиболее предпочтительными. Класс ингибиторов альдостеронсинтазы включает соединения, обладающие отличающимися структурными характеристиками. Примеры ингибиторов альдостеронсинтазы, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения (+)-энантиомер гидрохлорида фадрозола (патенты США 4617307 и 4889861) формулы



,

или, если целесообразно, его фармацевтически приемлемую соль; и соединения и аналоги, в общем и конкретно раскрытые, например, в US2007/0049616, в частности, в пунктах формулы изобретения, касающихся соединения, и конечных продуктах иллюстративных примеров, при этом объект изобретения, представляющий собой конечные продукты, фармацевтические препараты, и формула изобретения таким образом включены в настоящую заявку посредством ссылки на данные публикации. Примеры ингибиторов альдостеронсинтазы, которые можно применять в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, включают без ограничения 4-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-ил)-3-метилбензонитрил; (4-метоксибензил)метиламид 5-(2-хлор-4-цианофенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-карбоновой кислоты; 4'-фтор-6-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-имидазо[1,5-a]азепин-5-ил)бифенил-3-карбонитрил; сложный бутиловый эфир 5-(4-циано-2-метоксифенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-карбоновой кислоты; 4-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-ил)-2-метоксибензонитрил; сложный 4-фторбензиловый эфир 5-(2-хлор-4-цианофенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-карбоновой кислоты; сложный метиловый эфир 5-(4-циано-2-трифторметоксифенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-карбоновой кислоты; сложный 2-изопропоксиэтиловый эфир 5-(4-циано-2-метоксифенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-карбоновой кислоты; 4-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-ил)-2-метилбензонитрил; 4-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-ил)-3-фторбензонитрил; 4-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-ил)-2-метоксибензонитрил; 3-фтор-4-(7-метилен-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-c]имидазол-5-ил)бензонитрил; цис-3-фтор-4-[7-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-a]пиридин-5-ил]бензонитрил; 4'-фтор-6-(9-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-имидазо[1,5-a]азепин-5-ил)бифенил-3-карбонитрил; 4'-фтор-6-(9-метил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-имидазо[1,5-a]азепин-5-ил)бифенил-3-карбонитрил или в каждом случае их (R)- или (S)-энантиомер; или, если целесообразно, их фармацевтически приемлемую соль.

Термин ингибиторы альдостеронсинтазы также включает без ограничения соединения и аналоги, раскрытые в WO2008/076860, WO2008/076336, WO2008/076862, WO2008/027284, WO2004/046145, WO2004/014914 и WO2001/076574.

Кроме того, ингибиторы альдостеронсинтазы также включают без ограничения соединения и аналоги, раскрытые в заявках на патент США US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 и в заявках согласно PCT WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006128851, WO2006/128852, WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744, и в заявке на европейский патент EP 1886695. Предпочтительные ингибиторы альдостеронсинтазы, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают без ограничения 8-(4-фторфенил)-5,6-дигидро-8H-имидазо[5,1-c1[1,41оксазин; 4-(5,6-дигидро-8H-имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-8-ил)-2-фторбензонитрил; 4-(5,6-дигидро-8H-имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-8-ил)-2,6-дифторбензонитрил; 4-(5,6-дигидро-8H-имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-8-ил)-2-метоксибензонитрил; 3-(5,6-дигидро-8H-имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-8-ил)бензонитрил; 4-(5,6-дигидро-8H-имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-8-ил)фталонитрил; 4-(8-(4-цианофенил)-5,6-дигидро-8H-имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-8-ил)бензонитрил; 4-(5,6-дигидро-8H-имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-8-ил)бензонитрил; 4-(5,6-дигидро-8H-имидазо[5,1-c][1,4]оксазин-8-ил)нафталин-1-карбонитрил; 8-[4-(1H-тетразол-5-ил)фенил1-5,6-дигидро-8H-имидазо[5,1-c][1,4]оксазин, разработанные Speedel, или в каждом случае их (R)- или (S)- энантиомер; или если целесообразно, их фармацевтически приемлемую соль.

Ингибиторы альдостеронсинтазы, применимые в указанной комбинации, включают без ограничения соединения и аналоги, в общем и конкретно раскрытые, например, в WO 2009/156462 и WO 2010/130796, в частности, в пунктах формулы изобретения, касающихся соединения, и конечных продуктах иллюстративных примеров, объекте изобретения, представляющем собой конечные продукты, фармацевтические препараты, и формуле изобретения. Предпочтительные ингибиторы альдостеронсинтазы, подходящие для комбинации в настоящем изобретении, включают гидрохлорид 3-(6-фтор-3-метил-2-пиридин-3-ил-1H-индол-1-илметил)-бензонитрила, 1-(4-метансульфонил-бензил)-3-метил-2-пиридин-3-ил-1H-индол, 2-(5-бензилокси-пиридин-3-ил)-6-хлор-1-метил-1H-индол, сложный этиловый эфир 5-(3-циано-1-метил-1H-индол-2-ил)-никотиновой кислоты, N-[5-(6-хлор-3-циано-1-метил-1H-индол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-этансульфонамид, сложный эфир пирролидин-1-сульфоновой кислоты и 5-(6-хлор-3-циано-1-метил-1H-индол-2-ил)-пиридин-3-ила, N-метил-N-[5-(1-метил-1H-индол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид, 6-хлор-1-метил-2-{5-[(2-пирролидин-1-ил-этиламино)-метил]-пиридин-3-ил}-1H-индол-3-карбонитрил, 6-хлор-2-[5-(4-метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-пиридин-3-ил]-1-метил-1H-индол-3-карбонитрил, 6-хлор-1-метил-2-{5-[(1-метил-пиперидин-4-иламино)-метил]-пиридин-3-ил}-1H-индол-3-карбонитрил, [5-(6-хлор-3-циано-1-метил-1H-индол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид морфолин-4-карбоновой кислоты, N-[5-(6-хлор-1-метил-1H-индол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-этансульфонамид, C, C,C-трифтор-N-[5-(1-метил-1H-индол-2-ил)-пиридин-3-илметил]-метансульфонамид, N-

[5-(3-хлор-4-циано-фенил)-пиридин-3-ил]-4-трифторметил-бензолсульфонамид, N-[5-(3-хлор-4-циано-фенил)-пиридин-3-ил]-1-фенил-метансульфонамид, N-(5-(3-хлор-4-цианофенил)пиридин-3-ил)бутан-1-сульфонамид, N-(1-(5-(4-циано-3-метоксифенил)пиридин-3-ил)этил)этансульфонамид, N-((5-(3-хлор-4-цианофенил)пиридин-3-ил)(циклопропил)метил)этансульфонамид, N-(циклопропил(5-(1H-индол-5-ил)пиридин-3-ил)метил)этансульфонамид, N-(циклопропил(5-нафтален-1-ил-пиридин-3-ил)метил)этансульфонамид, [5-(6-хлор-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-пиридин-3-илметил]-амид этансульфоновой кислоты и {[5-(3-хлор-4-циано-фенил)-пиридин-3-ил]-циклопропил-метил}-этил-амид этансульфоновой кислоты.

Гиполипидемические средства известны в данной области техники и описаны, например, в *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Ed., Brunton, Lazo and Parker, Eds., McGraw-Hill (2006); *2009 Physicians' Desk Reference (PDR)*, например в 63-ем издании (2008), Thomson PDR.

"Комбинированная терапия" охватывает введение таких терапевтических средств последовательно, где каждое терапевтическое средство вводят в разное время и в любом порядке, или с чередованием и в любом порядке, а также введение таких терапевтических средств или по меньшей мере двух из терапевтических средств практически одновременно. Практически одновременное введение можно осуществлять, например, путем введения субъекту одной капсулы, содержащей фиксированное значение каждого терапевтического средства, или нескольких отдельных капсул для каждого терапевтического средства. Последовательное или практически одновременное введение каждого терапевтического средства может быть осуществлено любым подходящим путем, включая без ограничения пероральные пути, внутривенные пути, внутримышечные пути и прямую абсорбцию через ткани слизистой оболочки. Терапевтические средства можно вводить одним и тем же путем или разными путями. Например, выбранное первое терапевтическое средство из комбинации можно вводить путем внутривенной инъекции, в то время как другие терапевтические средства из комбинации можно вводить перорально. В качестве альтернативы, например, все терапевтические средства можно вводить перорально или все терапевтические средства можно вводить путем внутривенной инъекции. Последовательность, в которой вводят терапевтические средства, не является критически важной.

В соответствии с вышеуказанным в настоящем изобретении также предусмотрена терапевтическая комбинация, например набор, набор из частей, например, для применения в любом способе, определенном в данном документе, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, подлежащая применению одновременно или последовательно с по меньшей мере одной фармацевтической композицией, содержащей по меньшей мере еще одно терапевтическое средство, выбранное из гиполипидемического средства, ниацина и его аналогов, вещества, усиливающего экскрецию желчных кислот, миметика тиреоидных гормонов, селективного агониста рецептора тиреоидных гормонов (THR) β, ингибитора микросомального белка-переносчика триглицеридов (MTP),

ингибитора ацил CoA:диацилглицерин-ацилтрансферазы (DGAT), ингибитора белка 1, подобного белку Ниманна-Пика C1 (NPC1-L1), агониста АТФ-связывающих кассетных (ABC) белков G5 или G8, ингибирующей нуклеиновой кислоты, целенаправленно воздействующей на PCSK9, ингибирующей нуклеиновой кислоты, целенаправленно воздействующей на apoB100, активатора/индуктора apoA-I, стабилизатора или индуктора ABCA1, ингибитора белка-переносчика фосфолипидов (PLTP), рыбьего жира, противодиабетического средства, средства против ожирения, агониста рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, ингибитора АТФ-цитратлиазы (ACL) и антигипертензивного средства, или его фармацевтически приемлемую соль. Набор может содержать инструкции для его введения. Комбинация может представлять собой фиксированную комбинацию (например в одной и той же фармацевтической композиции) или произвольную комбинацию (например в отдельных фармацевтических композициях).

Аналогично, в настоящем изобретении предусмотрен набор из частей, содержащий: (i) фармацевтическую композицию по настоящему изобретению; и (ii) фармацевтическую композицию, содержащую соединение, выбранное из гиполипидемического средства, ниацина и его аналогов, веществ, усиливающих экскрецию желчных кислот, миметика тиреоидных гормонов, селективного агониста рецептора тиреоидных гормонов (THR) β, ингибитора микросомального белка-переносчика триглицеридов (MTP), ингибитора ацил CoA:диацилглицерин-ацилтрансферазы (DGAT), ингибитора белка 1, подобного белку Ниманна-Пика C1 (NPC1-L1), агониста АТФ-связывающих кассетных (ABC) белков G5 или G8, ингибирующей нуклеиновой кислоты, целенаправленно воздействующей на PCSK9, ингибирующей нуклеиновой кислоты, целенаправленно воздействующей на apoB100, активатора/индуктора apoA-I, стабилизатора или индуктора ABCA1, ингибитора белка-переносчика фосфолипидов (PLTP), рыбьего жира, противодиабетического средства, средства против ожирения, агониста рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, ингибитора АТФ-цитратлиазы (ACL) и антигипертензивного средства или их фармацевтически приемлемой соли, в форме двух отдельных единиц, содержащих компоненты (i) - (ii).

Аналогичным образом, в настоящем изобретении предусмотрен способ, определенный выше, включающий совместное введение, например одновременно или последовательно, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и второго лекарственного вещества, при этом указанное второе лекарственное вещество представляет собой гиполипидемическое средство, ниацин и его аналоги, вещество, усиливающее экскрецию желчных кислот, миметик тиреоидных гормонов, селективный агонист рецептора тиреоидных гормонов (THR) β, ингибитор белка-переносчика микросомальных триглицеридов (MTP), ингибитор ацил CoA:диацилглицерин-ацилтрансферазы (DGAT), ингибитор белка 1, подобного белку Ниманна-Пика C1 (NPC1-L1), агонист АТФ-связывающих кассетных (ABC) белков G5 или G8, ингибирующую нуклеиновую кислоту, целенаправленно воздействующую на PCSK9, ингибирующую нуклеиновую кислоту, целенаправленно воздействующую на apoB100,

активатор/индуктор apoA-I, стабилизатор или индуктор ABCA1, ингибитор белка-переносчика фосфолипидов (PLTP), рыбий жир, противодиабетическое средство, средство против ожирения, агонист рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, ингибитор АТФ-цитратлиазы (ACL) и антигипертензивное средство, например указанные выше.

Примеры

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует истолковывать как ограничивающие объем или сущность настоящего изобретения конкретными процедурами, описанными в данном документе. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов осуществления, и что это не накладывает каких-либо ограничений на объем настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что можно прибегнуть к разнообразным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут предложить специалисты в данной области техники, не отступая от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Аналитические методы, материалы и приборы

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором их получали от частных поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали либо на спектрометре Bruker, либо на спектрометре Varian при 300 МГц или 400 МГц. Спектры приведены в ppm (δ), а константы взаимодействия, J, приведены в герцах. Тетраметилсилан (TMS) применяли в качестве внутреннего стандарта.

Сокращения

ACN, AcN	Ацетонитрил
AcOEt	Этилацетат
AcOH	Уксусная кислота
AcO*t*Bu	*трет*-Бутилэтилацетат
Arg	Аргинин
BME	β-Меркаптоэтанол
Boc	*трет*-Бутилоксикарбонил
Boc_2O	Ди-*трет*-бутил-дикарбонат
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-Дихлорэтан
DCM	Дихлорметан
DEAD	Диэтилазодикарбоксилат
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DIC	N, N`-Диизопропилкарбодиимид
DIEA, DIPEA	N, N-Диизопропилэтиламин
DMA	N, N-Диметилацетамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DME	1,2-Диметоксиэтан
DMF	N, N-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
DMT-MM	Хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния
DPPA	Дифенилфосфорилазид

EDC	N-(3-Диметиламинопропил)-N-этилкарбодиимид-HCl
EtOAc, EA	Этилацетат
EtOH	Этанол
Fmoc	9-Флуоренилметилоксикарбонил
FmocOSu	9-Флуоренилметил-N-гидроксисукцинимид
HATU	Гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида
HCTU	Гексафторфосфат O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N, N,N′,N′-тетраметилурония
HFIP	1,1,1,3,3,3-Гексафторпропан-2-ол
HOAt	1-Гидрокси-7-азабензотриазол
HOBt	1-гидроксибензотриазол
IPA	2-Пропанол
KHMDS	Гексаметилдисилазан калия
$KN(TMS)_2$	Гексаметилдисилазан калия
KO*t*Bu, *t*BuOK	*трет*-Бутилат калия
LCMS	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
LiHMDS	Гексаметилдисилазан лития
*m*CPBA	*мета*-Хлорпербензойная кислота
MeI	Метилйодид
MeOH	Метанол
MMPP	Монопероксифталат магния
$NaBH(OAc)_3$	Триацетоксиборогидрид натрия
NaOAc	Ацетат натрия
NaOMe	Метанолат натрия
NBS	N-Бромсукцинимид
*n*BuOH	*н*-Бутанол
NIS	N-Йодсукцинимид
NMP	N-Метилпирролидин
Np	4-Нитрофенил
Ns	4-Нозил
o/n	В течение ночи
P1-tBu	**Фосфазеновое основание P1-t-Bu-трис(тетраметилен), *трет*-бутилимино-три(пирролидино)фосфоран**
$Pd(dtbpf)Cl_2$	[1,1'-Бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II)
$Pd(PPh_3)_4$	Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Pmc	2,2,5,7,8-Пентаметилхроман-6-сульфонил
PPHF	**Поли(гидрофторид) пиридиния**

PS	Полистирол
PTSA	***пара*-Толуолсульфоновая кислота**
PyOxim	**Гексафторфосфат(V) (((1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиден)амино)окси)три(пирролидин-1-ил)фосфония**
Rt, rt	Время удерживания
Ser	Серин
SFC	Сверхкритическая флюидная хроматография
STAB	Триацетоксиборогидрид натрия
TBAF	Тетрабутиламмонийфторид
TBS	*трет*-Бутилдиметилсилил
TBTA	Трис[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин
TBTU	2-(*1H*-Бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний-тетрафторборат
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
TFFH	*Гексафторфосфат тетраметилфторформамидиния*
THF	Тетрагидрофуран
TMOF	Триметилортоформиат
TMSOTf	Триметилсилилтрифлат
TosBIC	альфа-Тозилбензилизоцианид
TOSMIC	Толуолсульфонилметилизоцианид
t_R	Время удерживания
TTPA	Триамид трис(N, N-тетраметилен)фосфорной кислоты

Способы очистки

Конечные продукты очищали путем препаративной HPLC с обращенной фазой с использованием колонки Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 30 мм x 250 мм, № по кат. 186004025. Применяли следующие подвижные фазы:

- Элюент A: 0,1% TFA в H_2O, и элюент B: ACN
- Элюент A: 0,01 M HCl в H_2O, и элюент B: ACN

Градиенты рассчитывали на основе конкретных требований для задачи разделения. Чистые продукты лиофилизировали из ACN/H_2O и получали в зависимости от применяемых элюентов в виде свободного основания или соответствующего трифторацетата, формиата или гидрохлорида. В нескольких случаях форму соли изменяли с применением следующих способов.

- Соль TFA разделяли между EtOAc и 5% водн. $NaHCO_3$. Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x) и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали до сухого состояния *in vacuo*. Остаток растворяли в ACN/H_2O (1:1) и 1 M HCl (~1,5-3 экв. на основный центр), затем лиофилизировали с получением гидрохлорида продукта в виде белого твердого вещества.

Аналитические способы. Продукты анализировали с помощью аналитических

способов, описанных ниже.

Аналитический способ 1

ALS-система 1100/1200 от Agilent / MS-система ZQD от Waters

Элюент A: 0,05% трифторуксусная кислота в H_2O

Элюент B: ацетонитрил

Температура колонки: 40°C

Скорость потока: 2,0 мл/мин.

Колонка: SunFire C18, 3,5 мкм, 3,0 x 30 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	95	5
1,70	5	95
2,00	5	95
2,10	95	5

Аналитический способ 2

UPLC-система Acquity от Waters / MS-система SQD от Waters

Элюент A: 5 мМ гидроксид аммония в H_2O

Элюент B: 5 мМ гидроксид аммония в ацетонитриле

Температура колонки: 50°C

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	98	2
4,40	2	98
5,15	2	98
5,19	98	2

Аналитический способ 3

UPLC-система Acquity от Waters / MS-система Xevo G2 Qtof от Waters

Элюент A: 0,1% муравьиная кислота в H_2O

Элюент B: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле

Температура колонки: 50°C

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	98	2
0,06	98	2
1,76	2	98
2,00	2	98
2,16	98	2

Аналитический способ 4

UPLC-система Acquity от Waters / MS-система SQD от Waters

Элюент A: 0,1% муравьиная кислота в H_2O

Элюент B: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле

Температура колонки: 50°C

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	98	2
4,40	2	98
5,15	2	98
5,19	98	2

Аналитический способ 5

UPLC-система Acquity от Waters / MS-система SQD от Waters

Элюент A: 5 мМ гидроксид аммония в H_2O

Элюент B: 5 мМ гидроксид аммония в ацетонитриле

Температура колонки: 50°C

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 x 30 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	98	2
0,10	98	2
1,50	2	98
1,80	2	98
1,90	98	2
2,00	98	2

Аналитический способ 6

UPLC-система Acquity от Waters / MS-система Xevo G2 Qtof от Waters

Элюент A: 0,1% муравьиная кислота в H_2O

Элюент B: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле

Температура колонки: 50°C

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	98	2
4,40	2	98
5,15	2	98
5,19	98	2

Аналитический способ 7

UPLC-система Acquity от Waters / MS-система SQD от Waters

Элюент A: 0,1% муравьиная кислота в H_2O

Элюент B: 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле

Температура колонки: 50°C

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 x 30 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	98	2
0,10	98	2

Аналитический способ 8

ALS-система 1100/1200 от Agilent / MS-система ZQD от Waters

Элюент A: 5 мМ гидроксид аммония в H_2O

Элюент B: ацетонитрил

Температура колонки: 40°C

Скорость потока: 2,0 мл/мин.

Колонка: XBridge C18, 3,5 мкм, 3,0 x 30 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	95	5
1,70	5	95
2,00	5	95
2,10	95	5

1,50	2	98
1,80	2	98
1,90	98	2
2,00	98	2

Аналитический способ 9

UPLC Acquity от Waters / MS-система QTof от Waters

Элюент A: 0,05% трифторуксусная кислота в H_2O

Элюент B: 0,04% трифторуксусная кислота в ацетонитриле

Температура колонки: 80°C

Скорость потока: 0,5 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC CSH C18, 1,7 мкм, 2,1 мм x 100 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	95	5
0,20	95	5
9,40	2	98
9,80	2	98
9,90	95	5
10,00	95	5

Аналитический способ 10

UPLC Acquity от Waters / MS-система SQD

Элюент A: 0,05% муравьиная кислота и 3,75 мМ ацетат аммония в H_2O

Элюент B: 0,04% муравьиная кислота в ацетонитриле

Температура колонки: 60°C

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мм, 2,1 мм x 50 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	95	5
1,40	2	98
1,80	2	98
1,90	95	5
2,00	95	5

Аналитический способ 11

UPLC Acquity от Waters / MS-система SQD

Элюент A: 0,05% муравьиная кислота и 3,75 мМ ацетат аммония в H_2O

Элюент B: 0,04% муравьиная кислота в ацетонитриле

Температура колонки: 60°C

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мм, 2,1 мм x 50 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	99	1
1,40	2	98
1,80	2	98
1,90	99	1
2,00	99	1

Аналитический способ 12

UPLC Acquity от Waters / MS-система SQD

Элюент A: 0,05% муравьиная кислота и 3,75 мМ ацетат аммония в H_2O

Элюент B: 0,04% муравьиная кислота в ацетонитриле

Температура колонки: 60°C

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мм, 2,1 мм x 50 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	95	5
9,40	2	98
9,80	2	98
9,90	95	5
10,00	95	5

Аналитический способ 13

UPLC Acquity от Waters / MS-система QTof от Waters

Элюент A: 0,05% трифторуксусная кислота в H_2O

Элюент B: 0,04% трифторуксусная кислота в ацетонитриле

Температура колонки: 80°C

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC CSH C18, 1,7 мкм, 2,1 мм x 100 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	95	5
0,20	95	5
9,40	2	98

Аналитический способ 14

UPLC Acquity от Waters / MS-система QTof от Waters

Элюент A: 0,05% трифторуксусная кислота в H_2O

Элюент B: 0,04% трифторуксусная кислота в ацетонитриле

Температура колонки: 80°C

Скорость потока: 0,5 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC CSH C18, 1,7 мкм, 2,1 мм x 100 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	95	5
0,20	95	5
9,40	2	98

9,80	2	98	10,40	2	98
9,90	95	5	10,50	95	5
10,00	95	5	11,00	95	5

Аналитический способ 15

UPLC Acquity от Waters / MS-система SQD

Элюент A: 0,05% муравьиная кислота и 3,75 мМ ацетат аммония в H_2O

Элюент B: 0,04% муравьиная кислота в ацетонитриле

Температура колонки: 60°C

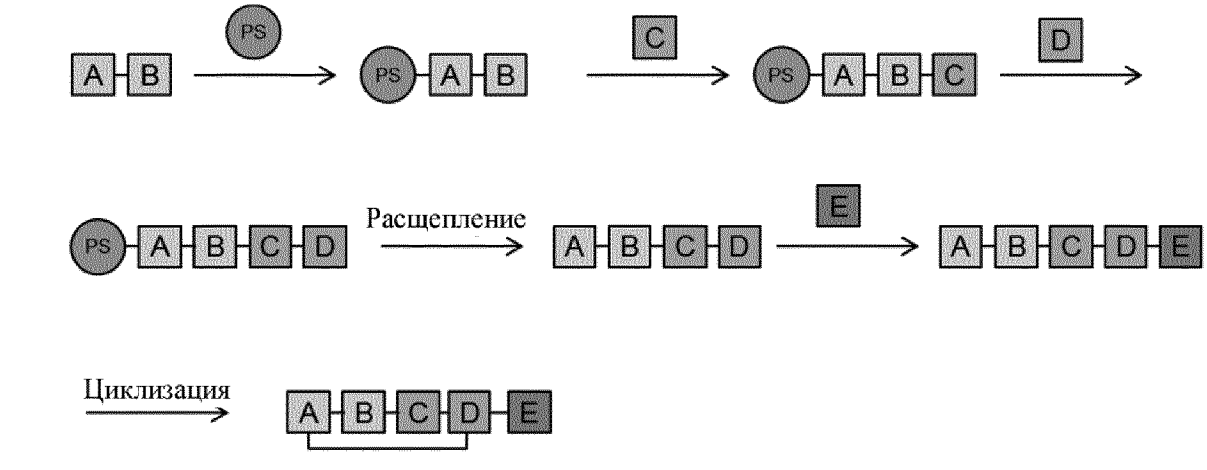
Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Колонка: Acquity UPLC HSS T3, 1,8 мм, 2,1 мм x 50 мм

Градиент:

Время	Элюент A [%]	Элюент B [%]
0,00	95	5
9,40	2	98
9,80	2	98
9,90	95	5
10,00	95	5

Пример 1. Общая процедура синтеза для сборки тетрамерных соединений



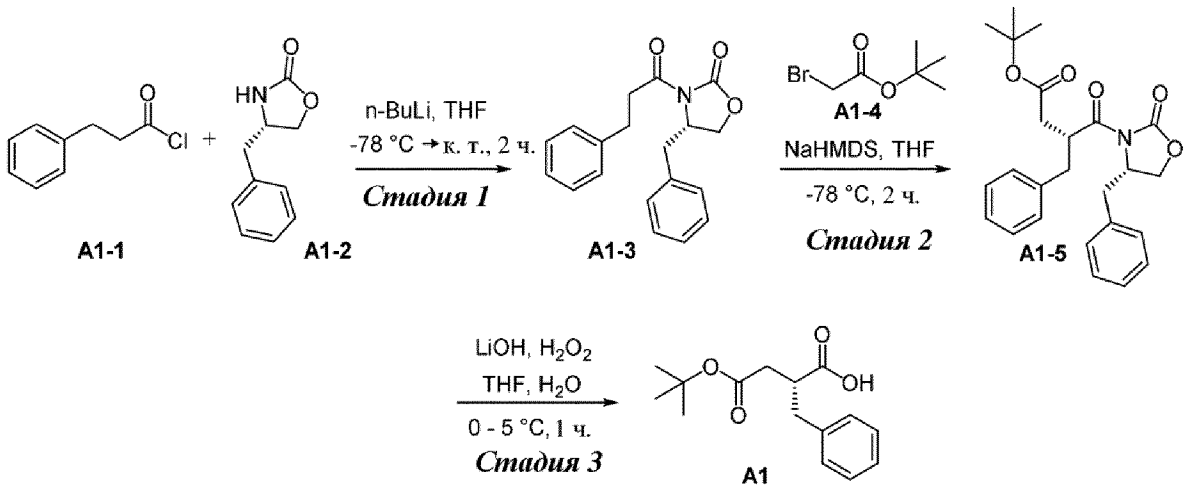
Циклические и линейные тетрамерные соединения (например, соединение 86 в примере 2) собирали на твердой фазе и в растворе из блоков A (сукцинат), B (диамин), C

(α-аминокислота (α-аминок.)), D (α-аминокислота (α-аминок.)) и E (альдегид), как показано на схеме синтеза выше. Синтез структурных блоков A-E, применяемых для синтеза, описан в данном документе ниже. Буквенное обозначение структурного блока относится к конкретному положению в конечном соединении. Для стратегий, основанных на твердой фазе, применяли PS-2-хлортритилхлоридную смолу. Для образования амидов применяли различные реагенты для реакции сочетания, например HATU, PyOxim, TBTU, DMT-MM и реагент Госеза (1-хлор-N, N,2-триметил-1-пропениламин).

С помощью реакции сочетания сукцината A с диамином B с применением стандартных условий для реакции сочетания (например, реагента для реакции сочетания, в которой образуется амид, в растворителе) с последующим удалением защитной группы Fmoc в основных условиях получали A-B. Связанный полимером димер A-B получали путем присоединения структурного блока A-B к твердой фазе (PS) путем осуществления реакции сочетания кислотной группы на структурном блоке A-B с амином на смоле с применением стандартных условий для реакции сочетания (например, реагента для реакции сочетания, в которой образуется амид, в растворителе) с последующим удалением защитной группы амина на B структурного блока A-B (например, удалением защитной группы F-moc в основных условиях или защитной группы Boc в кислотных условиях). Повторяли стадии удаления защитной группы и реакции сочетания с последующим отщеплением от смолы (например, путем обработки с помощью HFIP) с получением промежуточного соединения A-B-C-D. С помощью восстановительного аминирования промежуточного соединения A-B-C-D с помощью альдегида E с применением восстановителя (например, цианоборогидрида натрия или борогидрида натрия) в растворителе получали промежуточное соединение A-B-C-D-E. С помощью циклизации в стандартных условиях для реакции сочетания с применением реагента для реакции сочетания, в которой образуется амид, с последующим удалением защитной группы получали циклическое тетрамерное соединение.

ПРИМЕР 2. СИНТЕЗ СТРУКТУРНОГО БЛОКА A - СУКЦИНАТЫ

Пример 2.1. Синтез (R)-2-бензил-4-(трет-бутокси)-4-оксобутановой кислоты (A1)



Стадия 1. **(S)-4-Бензил-3-(3-фенилпропаноил)оксазолидин-2-он (A1-3)**

К перемешиваемому раствору (S)-4-бензилоксазолидин-2-она (**A1-2**, 500 г, 2,821 моль) в THF (9 л) при температуре -78°C добавляли n-BuLi (2,5 M в гексане) (1,24 л, 3,103 моль) в течение периода, составляющего 30 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин. и добавляли раствор 3-фенилпропаноилхлорида (**A1-**1,571 г, 3,38 моль) в THF (1 л) в течение периода, составляющего 1 ч., при температуре от -78 до -60°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем обеспечивали медленное нагревание до к. т. Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C, гасили с помощью насыщ. водн. NH_4Cl (500 мл) и продукт экстрагировали с помощью DCM (2 x 1,5 л). Объединенные органические фазы промывали с помощью 0,5 н. NaOH (1 л) и солевого раствора (1 л), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт растирали с петролейным эфиром (5 л) в течение 1 ч. и полученную суспензию фильтровали. Осадок промывали с помощью петролейного эфира (500 мл) и высушивали под вакуумом с получением соединения **A1-1** (815 г, 93%) в виде грязно-белого твердого вещества. Аналитический способ 7; t_R=1,53 минуты; $[M+H]^+$ = 310,2.

Стадия 2. **(R)-трет-Бутил 3-бензил-4-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-4-оксобутаноат (A1-5)**

К перемешиваемому раствору **A1-3** (500 г, 1,616 моль) в THF (7 л) при температуре -78°C добавляли 1 M NaHMDS в THF (1,94 л, 1,939 моль) в течение периода, составляющего 30 мин. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 1 ч. при температуре -78°C и по каплям добавляли раствор трет-бутил-2-бромацетата (**A1-4**, 472,8 г, 2,424 моль) в THF (500 мл) в течение периода, составляющего 30 мин., при температуре -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем гасили с помощью насыщ. водн. NH_4Cl (500 мл). Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 1,5 л). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора (2 л), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал растирали с метанолом (800 мл) в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и полученный осадок промывали с помощью метанола

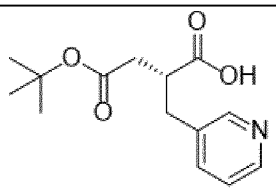
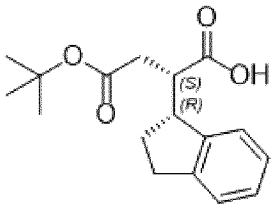
(200 мл) и высушивали под вакуумом с получением промежуточного соединения **A1-5** (410 г, 60%) в виде грязно-белого твердого вещества. Аналитический способ 7; t_R =1,78 минуты; $[M-tBu+H]^+$ = 368,3.

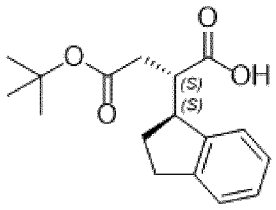
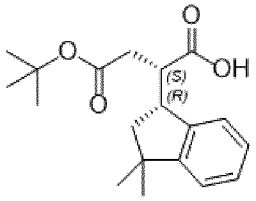
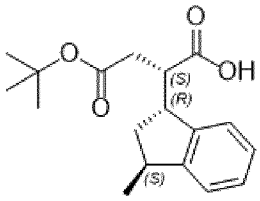
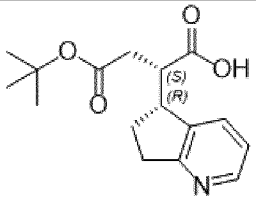
Стадия 3. **(R)-2-Бензил-4-(трет-бутокси)-4-оксобутановая кислота (A1)**

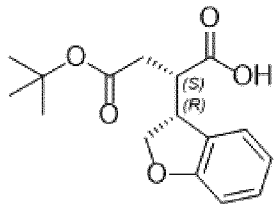
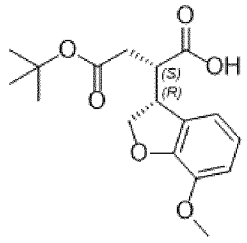
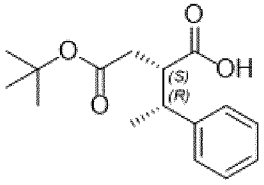
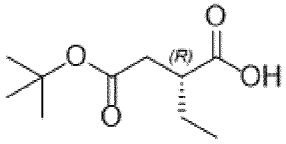
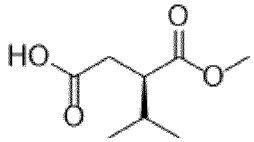
К перемешиваемому раствору **A1-5** (250 г, 0,59 моль) в THF (9 л) при температуре 0-5°C добавляли 30% H_2O_2 (267 мл, 2,37 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при температуре 0-5°C и затем добавляли раствор LiOH□H_2O (49,5 г, 1,18 моль) в H_2O (3 л). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0-5°C в течение 1 ч. и затем гасили путем добавления насыщ. водн. сульфита натрия (1,6 л) и насыщ. бикарбоната натрия (1,6 л). Полученную смесь концентрировали *in vacuo* (удаление THF). Добавляли H_2O (3 л) и водную фазу промывали с помощью DCM (2 x 1 л) для удаления любых возможных примесей. Водную фазу охлаждали до 5°C и подкисляли до pH ~1,5 с помощью 6 M HCl (1 л). Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 1 л). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора (1 л), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением промежуточного соединения **A1** в виде масла (125 г, 82%). Аналитический способ 7; t_R=1,78 минуты; $[M-H]^-$ = 263,5. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) d ppm 1,42 (s, 9 H), 2,36 (dd, *J*=16,93, 4,58 Гц, 1 H), 2,48-2,62 (m, 1 H), 2,71-2,83 (m, 1 H), 3,00-3,18 (m, 2 H), 7,12-7,35 (m, 6 H).

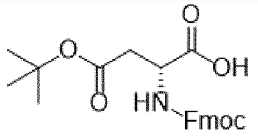
Следующие структурные блоки (BB) в таблице 1 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 2.1 для структурного блока A1.

Таблица 1. **Сукцинаты - структурный блок A**

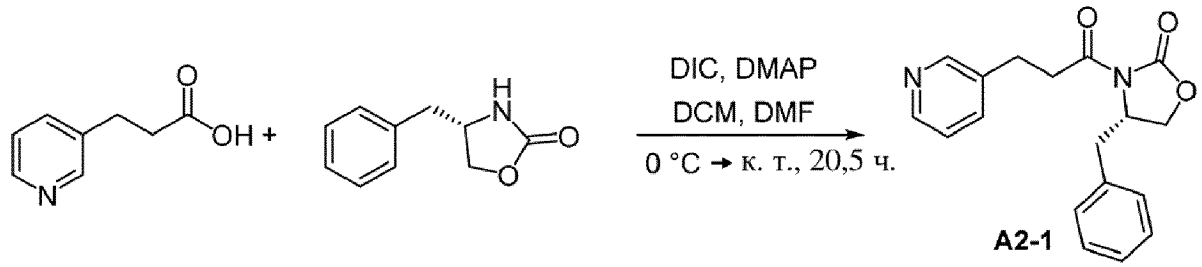
№ BB	**Структура/химическое название**	**Исходный материал**	**LCMS**
A2	 (R)-4-(трет-Бутокси)-4-оксо-2-(пиридин-3-илметил)бутановая кислота	Начинали с **A2-1** (см. пример 2.2)	Аналитический способ 10 t_R=0,61 минуты $[M+H]^+$ = 266,1
A3	 (S)-4-(трет-Бутокси)-2-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота	Начинали с **A3-1**- смеси диастереомеров, которую разделяли после стадии 2 посредством флэш-хроматографии на силикагеле, и отдельные диастереомеры (структура подтверждена посредством рентгеноструктурной	Аналитический способ 10 t_R=1,09 минуты $[M-H]^-$ = 289,2

		кристаллографии) - на следующую стадию.	
A4	 (S)-4-(трет-Бутокси)-2-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота	Начинали с **A3-1** - смеси диастереомеров, которую разделяли после стадии 2 посредством флэш-хроматографии на силикагеле, и отдельные диастереомеры (структура подтверждена посредством рентгеноструктурной кристаллографии) переносили на следующую стадию.	Аналитический способ 10 t_R=1,11 минуты $[M-H]^-$ = 289,3
A5	 (S)-4-(трет-Бутокси)-2-((R)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота	Начинали с **A5-3** - смеси диастереомеров, которую разделяли после стадии 2 посредством флэш-хроматографии на силикагеле, и (R, S)-диастереомер (подтвержденный посредством рентгеноструктурной кристаллографии) переносили на следующую стадию.	Аналитический способ 10 t_R=1,21 минуты $[M-H]^-$ = 317,2
A6	 (S)-4-(трет-Бутокси)-2-((1R,3S)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота	Начинали с **A6-6** - смеси диастереомеров, которую разделяли после стадии 2 посредством флэш-хроматографии на силикагеле, и необходимый диастереомер (подтвержденный посредством рентгеноструктурной кристаллографии) переносили на следующую стадию.	Аналитический способ 15 t_R=5,65 минуты $[M-H]^-$ = 303,1
A7	 (S)-4-(трет-Бутокси)-2-((R)-6,7-дигидро-5H-	Начинали с **A7-4**.	Аналитический способ 10 t_R=0,67 минуты $[M+H]^+$= 292,1

	циклопента[b]пиридин-5-ил)-4-оксобутановая кислота		
A8	 (S)-4-(трет-Бутокси)-2-((R)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-4-оксобутановая кислота	Начинали с **A8-4**-смесь диастереомеров, которую разделяли после стадии 2 посредством флэш-хроматографии на силикагеле, и (R, S)-диастереомер (подтвержденный посредством рентгеноструктурной кристаллографии) переносили на следующую стадию.	Аналитический способ 15 t_R=4,57 минуты $[M-H]^-$ = 291,1
A9	 (S)-4-(трет-Бутокси)-2-((R)-7-метокси-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-4-оксобутановая кислота	Начинали с **A9-1** - смеси диастереомеров, которую разделяли после стадии 2 посредством флэш-хроматографии на силикагеле и необходимый диастереомер (подтвержденный посредством рентгеноструктурной кристаллографии) переносили на следующую стадию.	Аналитический способ 10 t_R=0,96 минуты $[M-H]^-$ = 321,2
A10	 (S)-4-(трет-Бутокси)-4-оксо-2-((R)-1-фенилэтил)бутановая кислота	Начинали с **A10-1**.	Аналитический способ 12 t_R=4,16 минуты $[M-H]^-$ = 277,1
A11	 (R)-4-(трет-Бутокси)-2-этил-4-оксобутановая кислота	Начинали с бутирилхлорида.	Аналитический способ 10 t_R=0,89 минуты $[M-H]^-$ = 201,2
A12	 (R)-3-(Метоксикарбонил)-4-	Коммерчески доступна	-

	метилпентановая кислота		
A13	 R)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(трет-бутокси)-4-оксобутановая кислота	Коммерчески доступна	-

Пример 2.2. Синтез (S)-4-бензил-3-(3-(пиридин-3-ил)пропаноил)оксазолидин-2-она (A2-1)

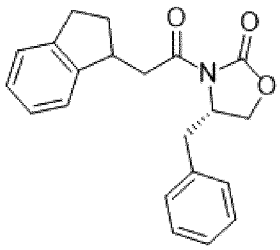
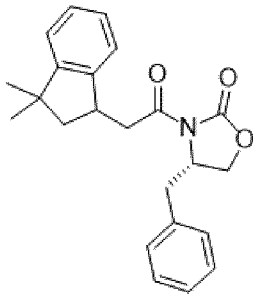
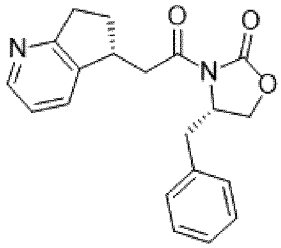
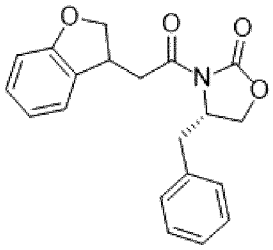
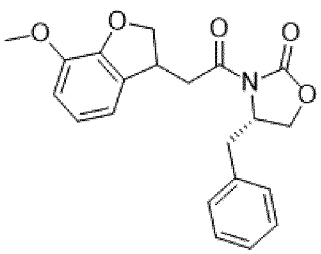


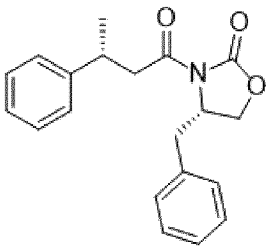
К 3-(пиридин-3-ил)пропановой кислоте (7,56 г, 50 ммоль), (S)-4-бензилоксазолидин-2-ону (8,86 г, 50,0 ммоль) и DMAP (1,833 г, 15,0 ммоль) добавляли DCM (150 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин., и затем охлаждали до температуры 0°C. Кислота не растворялась до существенной степени. Затем по каплям добавляли раствор DIC (10,91 мл, 70,0 ммоль) в DCM (10 мл) при температуре 0°C. Однако, кислота все еще была только частично растворенной. Добавляли DMF (75 мл) и смесь перемешивали в течение 20,5 ч. и затем обеспечивали нагревание до к. т. Раствор концентрировали до сухого состояния *in vacuo* и осадок суспендировали в DCM. Суспензию фильтровали и осадок промывали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: гептан/DIEA (98:2); элюент B: EtOAc/DIEA (98:2)). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*, и осадок растворяли в толуоле, и раствор концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Данную обработку повторяли дважды. **A2-1** (11,56 г, 37,3 ммоль, выход 75%) получали в виде смеси масла и кристаллов. Аналитический способ 10; t_R=0,77 минуты; $[M+H]^+$ = 311,1.

Следующие промежуточные соединения (пром. соед.) или структурные блоки (BB) в таблице 2 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 2.2 для промежуточного соединения A2-1

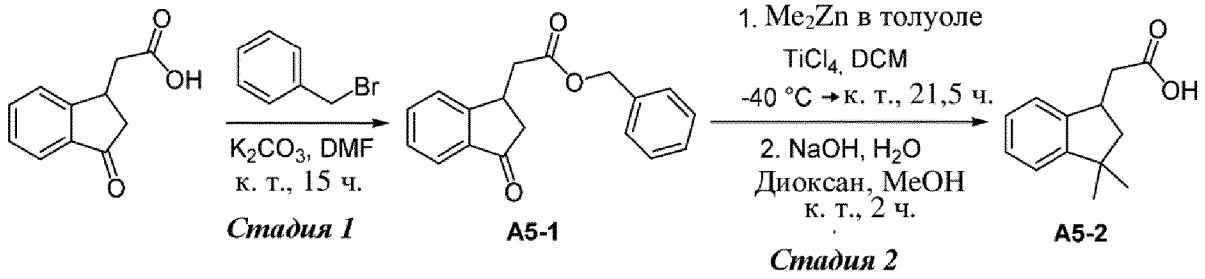
Таблица 2.

№ BB	**Структура**	**Название**	**Исходный материал**	**LCMS**

A3-1		(4S)-4-Бензил-3-(2-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)ацетил)оксазолидин-2-он (смесь диастереоизомеров)	Начинали с 2-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусной кислоты	Аналитический способ 10 t_R=1,26 минуты $[M+H]^+$ = 336,2
A5-3		(4S)-4-Бензил-3-(2-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)ацетил)оксазолидин-2-он (смесь диастереоизомеров)	Начинали с **A5-2** (см. пример 2.3)	Аналитический способ 10 t_R=1,35 минуты $[M+H]^+$ = 364,2
A7-4		(S)-4-Бензил-3-(2-((R)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-5-ил)ацетил)оксазолидин-2-он	Начинали с **A7-3**	Аналитический способ 10 t_R=0,82 минуты $[M+H]^+$ = 337,3
A8-4		(S)-4-Бензил-3-(2-((R)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)ацетил)оксазолидин-2-он (смесь диастереоизомеров)	Начинали с **A8-3**	Аналитический способ 15 t_R=5,62 минуты $[M+H]^+$ = 338,2
A9-1		(4S)-4-Бензил-3-(2-(7-метокси-2,3-дигидробензофуран-3-ил)ацетил)оксазолидин-2-он (смесь диастереоизомеров)	Начинали с 2-(7-метокси-2,3-дигидробензофуран-3-ил)уксусной кислоты	Аналитический способ 15 t_R=5,39/5,46 минуты $[M+NH_4]^+$ = 385,3

A10-1		(S)-4-Бензил-3-((R)-3-фенилбутаноил)оксазолидин-2-он	Начинали с (R)-3-фенилбутановой кислоты	Аналитический способ 12 t_R=4,98 минуты $[M+H]^+$ = 324,3

Пример 2.3. Синтез 2-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусной кислоты (A5-2)



Стадия 1. **Бензил-2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)ацетат (A5-1)**

К 2-(3-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусной кислоте (3,80 г, 20,0 ммоль) и K_2CO_3 (2,76 г, 20,00 ммоль) добавляли DMF (50 мл) и бензилбромид (2,379 мл, 20,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч. при к. т., затем разделяли между EtOAc (300 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (250 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 50 мл) и солевого раствора (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **A5-1** (5,66 г, 20,0 ммоль, выход ~100%) в виде бежевого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,06 минуты; $[M+H]^+$ = 281,2.

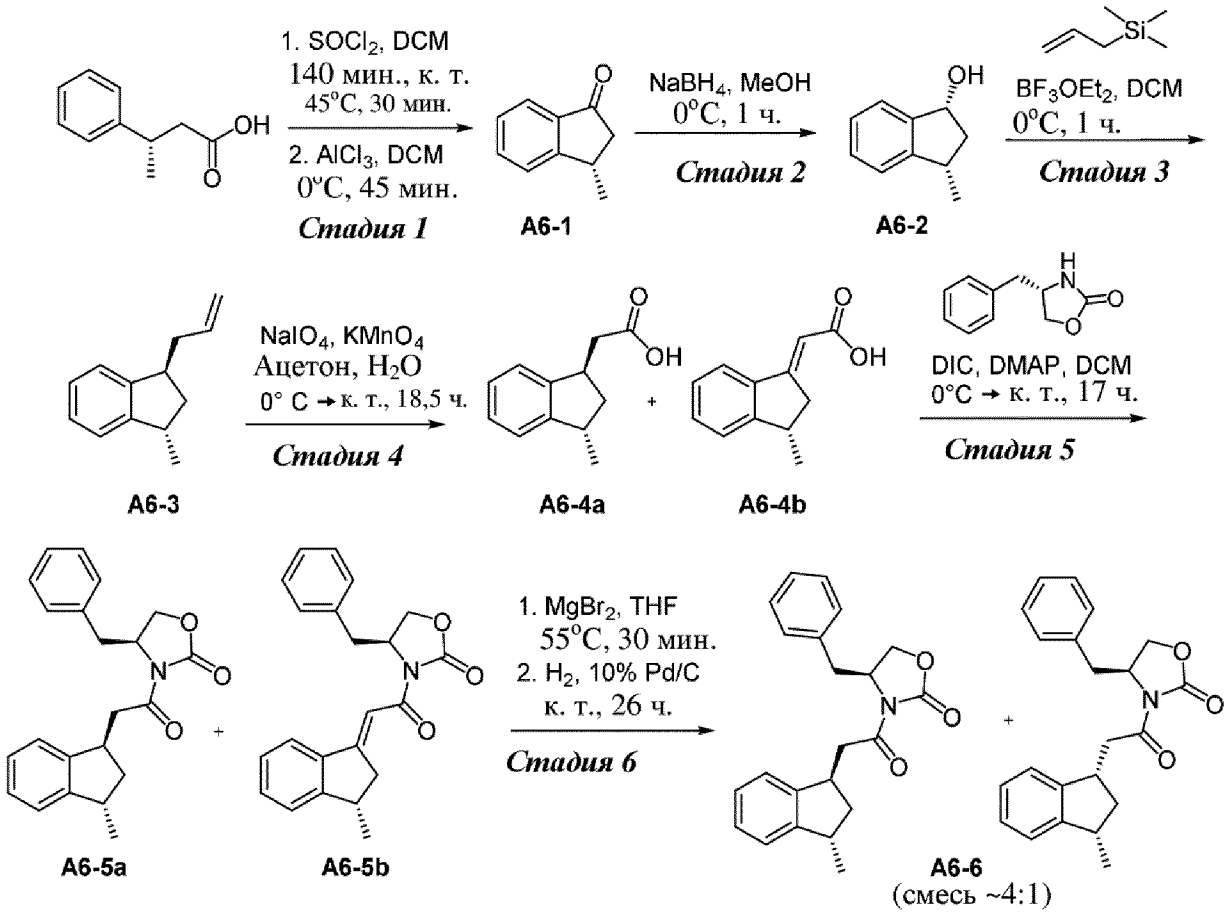
Стадия 2. **2-(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота (A5-2)**

Стадия 2-1. К раствору $TiCl_4$ (1,103 мл, 10,00 ммоль) в DCM (25 мл) при температуре -40°C медленно добавляли 2 M диметилцинк в толуоле (7,50 мл, 15,00 ммоль). После перемешивания при температуре -40°C в течение 10 мин. добавляли раствор **A5-1** (1402 мг, 5,0 ммоль) в DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 8 ч. и затем обеспечивали медленное нагревание до температуры 0°C. Перемешивание продолжали в течение 13,5 ч., обеспечивая нагревание реакционной смеси до к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (2 мл) и MeOH (2 мл). Добавляли H_2O (10 мл) и DCM (10 мл) и фазы разделялись. Органическую фазу промывали с помощью H_2O (10 мл) и солевого раствора (10 мл), затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Стадия 2-2. К неочищенному осадку из *стадии 2-1*, растворенному в диоксане (20 мл) и MeOH (5 мл), добавляли 1 M NaOH (10,0 мл, 10,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т., при этом раствор становился прозрачным. Диоксан и MeOH удаляли *in vacuo* и осадок разделяли между EtOAc (100 мл) и 1 M водн. HCl (20

мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $KHSO_4$ (2 x 20 мл) и солевого раствора (15 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: гептан/AcOH (99:1); элюент B: EtOAc/AcOH (99:1)). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок растворяли в толуоле и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Данную обработку повторяли дважды с получением **A5-2** (769 мг, 3,76 ммоль, выход 75%) в виде желтоватого твердого вещества. Продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,00 минуты; $[M-H]^-$ = 203,2.

Пример 2.4. Синтез (S)-4-бензил-3-(2-((1R,3S)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)ацетил)оксазолидин-2-она (A6-6)



Стадия 1. **(S)-3-Метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-он (A6-1)**

Стадия 1-1. К раствору (S)-3-фенилбутановой кислоты (5,0 мл, 32,6 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли $SOCl_2$ (9,50 мл, 130 ммоль) и DMF (0,252 мл, 3,26 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 110 мин. при к. т. и затем в течение 30 мин. при температуре 45°C, и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo* (40°C, ~90 мбар).

Стадия 1-2. К раствору неочищенного продукта из *стадии 1-1* в DCM (30 мл) при температуре 0°C частями добавляли $AlCl_3$ (8,68 г, 65,1 ммоль) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин. при температуре 0°C и затем выливали на лед. Фазы разделялись и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (60 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью 5% водн. $KHSO_4$ (20 мл) и

солевого раствора (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок растворяли в DCM и загружали на очистку посредством флэш-хроматографии на силикагеле (диаметр 38 мм, 25 г силикагеля 60 (0,032-0,063 мм); осуществляя элюирование с помощью DCM (~200 мл)). Фракцию, содержащую продукт, собирали и концентрировали *in vacuo* (30°C, ~80 мбар) с получением **A6-1** (предположительно 32,6 ммоль) в виде желтого масла. Аналитический способ 10; t_R=0,84 минуты; $[M+H]^+$ = 147,0.

Стадия 2. **(1R,3S)-3-Метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол (A6-2)**

К раствору **A6-1** (4,82 г, 32,6 ммоль) в MeOH (100 мл) при температуре 0°C добавляли $NaBH_4$ (1,499 г, 39,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при температуре 0°C, и затем гасили путем добавления 5% водн. $NaHCO_3$ (5 мл) и H_2O (10 мл). MeOH удаляли *in vacuo* и полученный осадок разделяли между EtOAc (100 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (15 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* (30°C; 65 мбар) с получением **A6-2** (4,645 г, 31,3 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии. Аналитический способ 15; t_R=3,28 мин.; $[M-OH]^+$ = 131,1.

Стадия 3. **(1S,3S)-1-Аллил-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден (A6-3)**

К раствору **A6-2** (4,64 г, 31,3 ммоль) и аллилтриметилсилана (14,98 мл, 94 ммоль) в DCM (сухом, 70 мл) при температуре 0°C по каплям добавляли $BF_3 \square OEt_2$ (3,97 мл, 31,3 ммоль) в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при температуре 0°C и затем гасили путем добавления 5% водн. $NaHCO_3$ (200 мл). Фазы разделялись и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 20 мл) и солевого раствора (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* (40°C, ~45 мбар) с получением **A6-3** (содержащего ~16% *цис*-изомера в соответствии с ^{1}H-ЯМР; 5,22 г, 30,3 ммоль, выход 97%) в виде желтоватого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии. Аналитический способ 10; t_R=1,40 мин.

Стадия 4. **2-((1R,3S)-3-Метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)уксусная кислота и дегидро-аналог (A6-4)**

К раствору **A6-3** (5,22 г, 30,3 ммоль) в ацетоне (130 мл) частями добавляли взвесь перйодата натрия (22,68 г, 106 ммоль) и $KMnO_4$ (2,87 г, 18,18 ммоль) в H_2O (200 мл) в течение 25 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. при температуре 0°C и затем добавляли дополнительный ацетон (70 мл). После перемешивания в течение 50 мин. при к. т. добавляли $KMnO_4$ (2,87 г, 18,18 ммоль) в H_2O (30 мл) и продолжали перемешивание в течение 80 мин. Добавляли дополнительные ацетон (100 мл), H_2O (100 мл), $KMnO_4$ (2,87 г, 18,18 ммоль) и перйодат натрия (6,48 г, 30,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч. 35 мин. при к. т. Реакционную смесь фильтровали, ацетон удаляли *in vacuo* и полученный осадок подкисляли путем добавления 2 М водн. HCl (50 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические фазы

промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: гептан/AcOH (99:1); элюент B: EtOAc/AcOH (99:1)) с получением необходимого продукта **A6-4a** вместе с дегидро-аналогом **A6-4b** (2,579 г, 13,56 ммоль, выход 45%) в виде желтого масла. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 15; **A6-4a**: t_R=4,15 минуты, $[M-H]^-$ = 189,1; **A6-4b**: t_R=3,99 минуты, $[M-H]^-$ = 187,1.

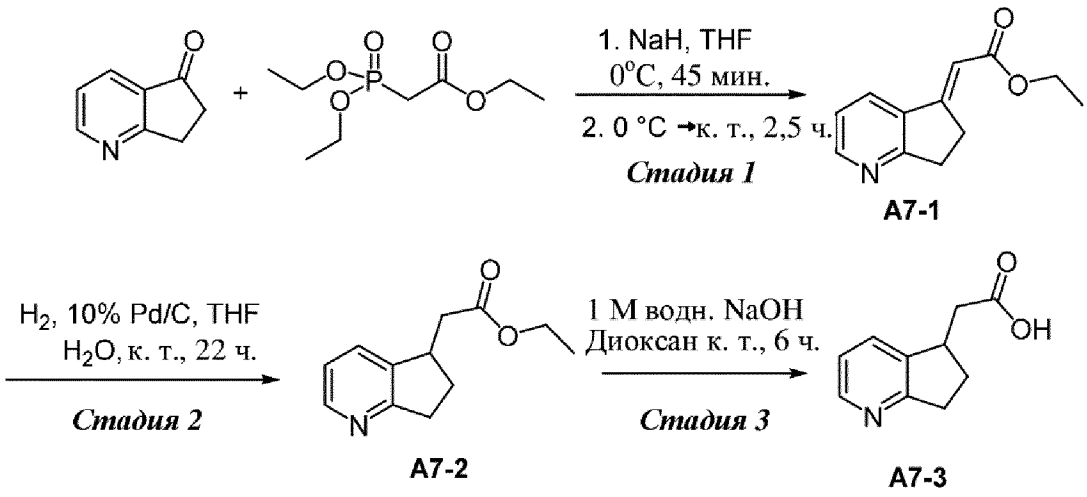
Стадия 5. **(S)-4-Бензил-3-(2-((1R,3S)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)ацетил)оксазолидин-2-он и дегидро-аналог (A6-5)**

A6-4 (**A6-4a** и **A6-4b**, 2,579 г, 13,56 ммоль), (S)-4-бензилоксазолидин-2-он (2,402 г, 13,56 ммоль) и DMAP (0,497 г, 4,07 ммоль) растворяли в DCM (40 мл). Раствор охлаждали до температуры 0°C в атмосфере азота и по каплям добавляли DIC (2,96 мл, 18,98 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 17 ч. и затем обеспечивали медленное нагревание до к. т. Полученную суспензию фильтровали и промывали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: гептан; элюент B: EtOAc) с получением **A6-5** (в виде смеси **A6-5a** и **A6-5b**; 3,983 г, 11,40 ммоль, выход 84%) в виде красноватого масла. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 15; **A6-5a**: t_R=6,63 минуты, $[M+H]^+$ = 350,2; **A6-5b**: t_R=6,51 минуты, $[M+H]^+$ = 348,2.

Стадия 6. **(S)-4-Бензил-3-(2-((1R,3S)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)ацетил)оксазолидин-2-он и цис-аналог (A6-6)**

К **A6-5** (3,983 г, 11,40 ммоль), растворенному в THF (80 мл), добавляли бромид магния (2,73 г, 14,82 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при температуре 55°C, при этом раствор становился прозрачным. После охлаждение до к. т. добавляли 10% Pd/C (0,364 г, 0,342 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение 26 ч. в H_2-атмосфере, и затем фильтровали через HyFlo. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и осадок разделяли между EtOAc (100 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (20 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 20 мл) и солевого раствора (15 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **A6-6** (в виде смеси, содержащей ~20% *цис*-изомера) (3,594 г, 10,29 ммоль, выход 90%) в виде желтого масла. Продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 15; t_R=6,61; $[M+H]^+$ = 350,2.

Пример 2.5. Синтез 2-(6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-5-ил)уксусной кислоты (A7-3)



Стадия 1. **Этил-2-(6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-5-илиден)ацетат (А7-1)**

К суспензии NaH (2,072 г, 51,8 ммоль) в THF (60 мл) при температуре 0°С по каплям добавляли этил-2-(диэтоксифосфорил)-ацетат (10,28 мл, 51,8 ммоль) в течение 40 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при температуре 0°С и затем по каплям добавляли 6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-5-он (4,93 г, 37 ммоль) в THF (40 мл) в течение 15 мин. Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при к. т., и затем гасили путем добавления 2 М водн. HCl (25,0 мл, 50,0 ммоль). THF удаляли *in vacuo* и полученный осадок разделяли между EtOAc (250 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (100 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 х 40 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$/солевого раствора (1:1) (60 мл). Добавляли н-бутанол (50 мл) и солевой раствор (50 мл) и фазы разделялись. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **А7-1** (предположительно 37 ммоль) в виде зелено-черного масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии. Аналитический способ 10; t_R=0,79 минуты и 0,84 минуты; $[M+H]^+$ = 204,0.

Стадия 2. **Этил-2-(6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-5-ил)ацетат (А7-2)**

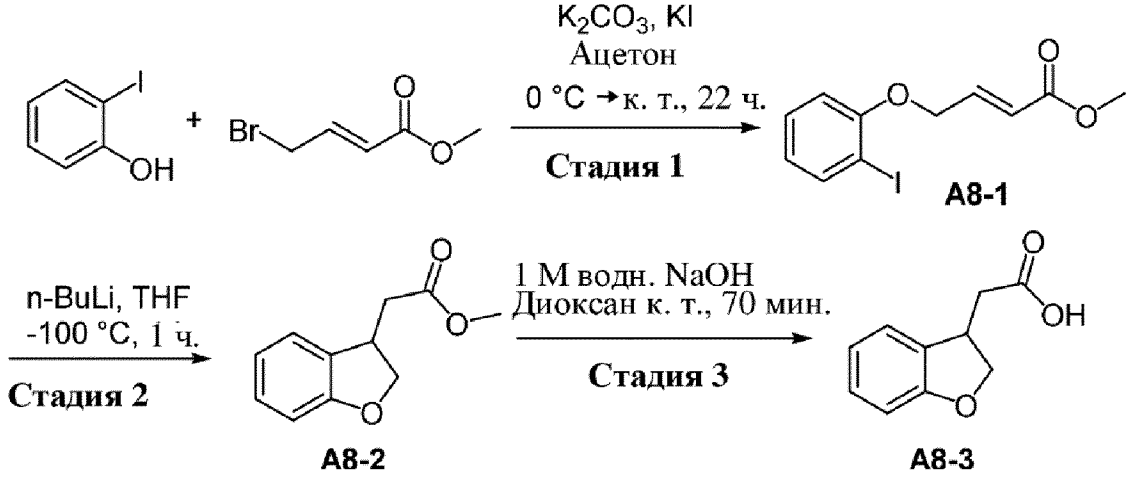
К **А7-1** (37 ммоль), растворенному в THF (100 мл), добавляли суспензию 10% Pd/C (0,788 г, 0,740 ммоль) в H_2O (10 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 22 ч. в H_2-атмосфере, и затем фильтровали через HyFlo. Фильтрат концентрировали до сухого состояния *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент А: гептан/DIEA (98:2); элюент В: EtOAc/DIEA (98:2)). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **А7-2** (2,805 г, 13,67 ммоль, выход 37% для 2 стадий) в виде красно-коричневого масла. Аналитический способ 11; t_R=0,73 минуты; $[M+H]^+$ = 206,1.

Стадия 3. **2-(6,7-Дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-5-ил)уксусная кислота (А7-3)**

К **А7-2** (2,805 г, 13,67 ммоль), растворенному в диоксане (30 мл), добавляли 1 М NaOH (27,3 мл, 27,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 6 ч. при к. т., при

этом раствор становился прозрачным. Диоксан удаляли *in vacuo*, добавляли насыщ. водн. KH_2PO_4 (50 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (17 x 30 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением партии 1 **A7-3** (1,928 г, 10,88 ммоль, выход 80%) в виде светло-бежевого твердого вещества. Водную фазу концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Полученный осадок суспендировали в DMA и суспензию фильтровали. Осадок промывали с помощью DMA и фильтрат концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением партии 2 **A7-3** (425 мг, 2,398 ммоль, выход 18%) в виде коричневого летучего лака. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 11; t_R=0,44 минуты; $[M+H]^+$ = 178,0.

Пример 2.6. Синтез 2-(2,3-дигидробензофуран-3-ил)уксусной кислоты (A8-3)



Стадия 1. **Метил-(E)-4-(2-йодфенокси)бут-2-еноат (A8-1)**

К 2-йодфенолу (17,60 г, 80 ммоль), K_2CO_3 (11,06 г, 80 ммоль) и KI (13,28 г, 80 ммоль) добавляли ацетон (80 мл) и смесь охлаждали до температуры 0°C. По каплям добавляли раствор (E)-метил-4-брombут-2-еноата (9,56 мл, 80 ммоль) в ацетоне (40 мл) в течение периода, составляющего 15 мин. После 30 мин. перемешивания при температуре 0°C охлаждающую баню удаляли и продолжали перемешивание в течение 21,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и ацетон удаляли *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc (150 мл) и 1 M NaOH (15 мл). Органическую фазу промывали с помощью 1 M NaOH (4 x 15 мл) и солевого раствора (15 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **A8-1** (23,368 г, 73,5 ммоль, выход 92%) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,14 минуты; $[M+H]^+$ = 319,0.

Стадия 2. **Метил-2-(2,3-дигидробензофуран-3-ил)ацетат (A8-2)**

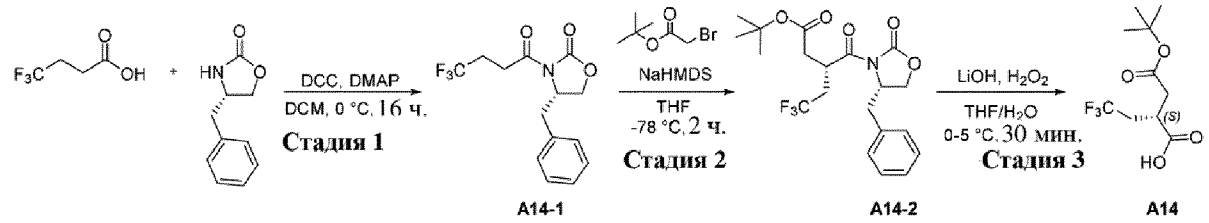
К **A8-1** (19,72 г, 62 ммоль), растворенному в THF (210 мл) в атмосфере аргона и охлажденному до -100°C, в атмосфере аргона по каплям добавляли раствор 1,6 M BuLi в гексане (42,6 мл, 68,2 ммоль) в THF (30 мл) в течение 1 ч. 45 мин. при температуре -100°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при температуре -100°C и затем гасили

путем добавления насыщ. водн. NH_4Cl (40 мл). Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* до удаления основной массы THF. Смесь разделяли между EtOAc (500 мл) и 5% водн. $KHSO_4$ (50 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $KHSO_4$ (2 x 25 мл) и солевого раствора (25 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **A8-2** (предположительно 62 ммоль) в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии. Другую партию **A8-2** (10 ммоль) синтезировали из **A8-1** (10 ммоль). Аналитический способ 10; t_R=0,91 минуты; $[M+H]^+$ = 193,0.

Стадия 3. **2-(2,3-Дигидробензофуран-3-ил)уксусная кислота (A8-3)**

К **A8-2** (72 ммоль), растворенному в диоксане (100 мл), добавляли 1 М NaOH (144 мл, 144 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 70 мин. при к. т. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (150 мл) и 2 М водн. HCl (80 мл) и водную фазу промывали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью 5% водн. $KHSO_4$ (2 x 30 мл) и солевого раствора (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **A8-3** (предположительно 72,0 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R = $[M-H]^-$ = 177,0.

Пример 2.7. Синтез (*S*)-2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)-4,4,4-трифторбутановой кислоты (A14)



Стадия 1. **(*S*)-4-Бензил-3-(4,4,4-трифторбутаноил)оксазолидин-2-он A14-1**

К раствору (*S*)-4-бензилоксазолидин-2-она (1,871 г, 10,56 ммоль), DMAP (0,25 г, 2,11 ммоль) и 4,4,4-трифторбутановой кислоты (1,5 г, 10,56 ммоль) в DCM (21 мл) при температуре 0°C добавляли DCC (2,17 г, 6,49 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь молочного цвета фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью DCM. Фильтрат концентрировали и полученное белое твердое вещество поглощали в EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью насыщ. $NaHCO_3$ и высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-50% EtOAc в гептане) с получением необходимого соединения **A14-1** после высушивания (2,7 г, 85%).

Стадия 2. ***трет*-Бутил (*S*)-3-((*S*)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат, A14-2**

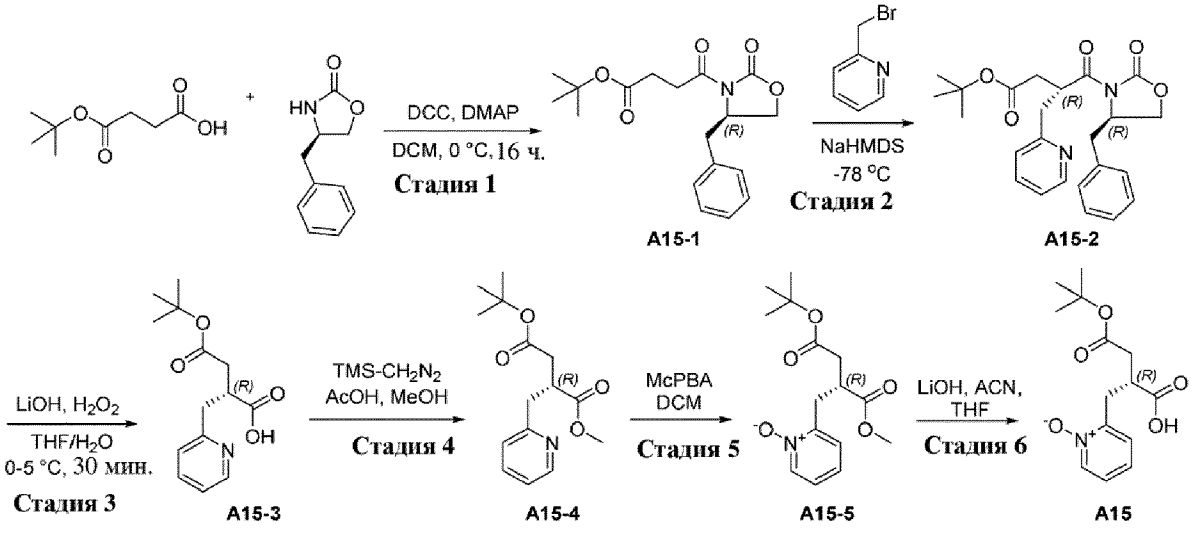
К перемешиваемому раствору (*S*)-4-бензил-3-(4,4,4-трифторбутаноил)оксазолидин-

2-она (2,7 г, 8,96 ммоль) в THF (60 л) при температуре -78°C медленно добавляли 1,0 M NaHMDS в THF (10,75 мл, 10,75 ммоль) в течение периода, составляющего 10 минут, и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при температуре -78°C. Затем по каплям добавляли *трет*-бутил-2-бромацетат (2,62 г, 13,44 ммоль) при температуре -78°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водн. NH_4Cl и дважды экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-50% EtOAc в гептане) с получением необходимого соединения **A14-2** (2,22 г, 60%).

Стадия 3. **(*S*)-2-(2-(*трет*-Бутокси)-2-оксоэтил)-4,4,4-трифторбутановая кислота (A14)**

К перемешиваемому раствору *трет*-бутил (*S*)-3-((*S*)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноата (2,22 г, 5,34 ммоль) в THF (28,5 мл) при температуре 0-5°C добавляли 30% H_2O_2 (2,18 мл, 21,37 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при такой же температуре. Затем добавляли раствор $LiOH{\cdot}H_2O$ (0,512 г, 21,37 ммоль) в воде (7,12 мл) при 0-5°C и продолжали перемешивание в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора сульфита натрия (1,6 л) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (1,6 л). Растворитель удаляли при пониженном давлении, разбавляли с помощью воды и промывали с помощью DCM для удаления примесей. Водную фазу охлаждали до 5°C и подкисляли (pH ~1,5) с помощью 6 M HCl и продукт экстрагировали с помощью этилацетата (3 x). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением необходимого соединения **A14** (1,27 г, 93%), которое переносили на следующую стадию без очистки.

Пример 2.8. Синтез (*R*)-2-(4-(*трет*-бутокси)-2-карбокси-4-оксобутил)пиридин-1-оксида (A15)



Стадия 1. **(*R*)-*трет*-Бутил 4-(4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-4-оксобутаноат (A15-1)**

Указанное в заголовке соединение **A15-1** получали в соответствии с такой же процедурой, как описанная в примере 2.7 для промежуточного соединения **A14-1**, начиная с (*R*)-4-бензилоксазолидин-2-она и 4-(*трет*-бутокси)-4-оксобутановой кислоты.

Стадия 2. **(R)-*трет*-Бутил-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-4-оксо-3-(пиридин-2-илметил)бутаноат (A15-2)**

В круглодонную колбу, содержащую **A15-1** (4 г, 12,00 ммоль) в THF (100 мл), по каплям добавляли NaHMDS (1 М в THF) (14,40 мл, 14,40 ммоль) при температуре -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 30 мин. при температуре -78°C и затем частями добавляли 2-(бромметил)пиридин (2,270 г, 13,20 ммоль) в течение 40 мин. Реакционную смесь энергично перемешивали при температуре -78°C в течение 1,5 ч., гасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl и разбавляли с помощью EtOAc и H_2O. Отделенную водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-100% EtOAc/гептан, продукт элюировался при ~ 60% EtOAc) с получением **A15-2** в виде красноватого масла (твердело при хранении, 3,68 г, 72%).

Стадия 3. **(*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-4-оксо-2-(пиридин-2-илметил)бутановая кислота (A15-3)**

Указанное в заголовке соединение **A15-3** (1,95 г, 85%) получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 2.7, стадии 3 для промежуточного соединения A14, начиная с **A15-2** (3,68g, 8,67 ммоль). Материал применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия 4. **(*R*)-4-*трет*-Бутил 1-метил-2-(пиридин-2-илметил)сукцинат (A15-4)**

К раствору **A15-3** (1,95 г, 7,35 ммоль) в безводном MeOH (12 мл) и охлажденному на ледяной бане добавляли $TMSCH_2N_2$ в гексане (11 мл, 22,0 ммоль). Полученную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли дополнительные 6 мл $TMSCH_2N_2$ и продолжали перемешивание в течение еще 30 мин. Реакционную смесь затем гасили с помощью уксусной кислоты (8 мл, 140 ммоль) и насыщенного водн. раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **A15-4** (1,83 г, 89%), который применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия 5. **(*R*)-2-(4-(*трет*-Бутокси)-2-(метоксикарбонил)-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (A15-5)**

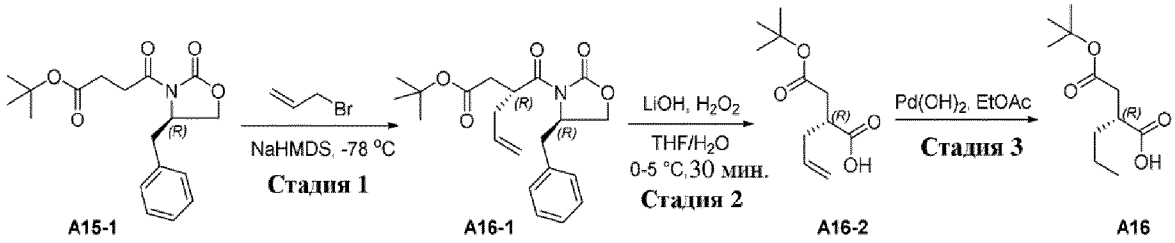
К раствору **A15-4** (1,83 г, 6,55 ммоль) в DCM (50 мл) при температуре 0°C добавляли mCPBA (2,94 г, 13,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в

течение 1 ч. и затем при к. т. в течение 1 ч. добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и реакционную смесь три раза экстрагировали с помощью EtOAc. Органические фазы объединяли, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-15% MeOH/DCM, продукт элюировался при ~15% MeOH) с получением необходимого продукта **A15-5** в виде светло-коричневого масла (1,5 г, 78%).

Стадия 6. **(*R*)-2-(4-(*трет*-Бутокси)-2-карбокси-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (A15)**

К раствору **A15-5** (1,5 г, 5,08 ммоль) в THF (36 мл) и ACN (12 мл) добавляли 1 М водный раствор LiOH (10,16 мл, 10,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении (на бане при 25°C). Полученный осадок подкисляли до pH 4 с помощью 4 М HCl и три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **A15** (1,55 г, 98%) в виде слегка густого коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без очистки.

Пример 2.9. Синтез (*R*)-2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтил)пентановой кислоты (A16)



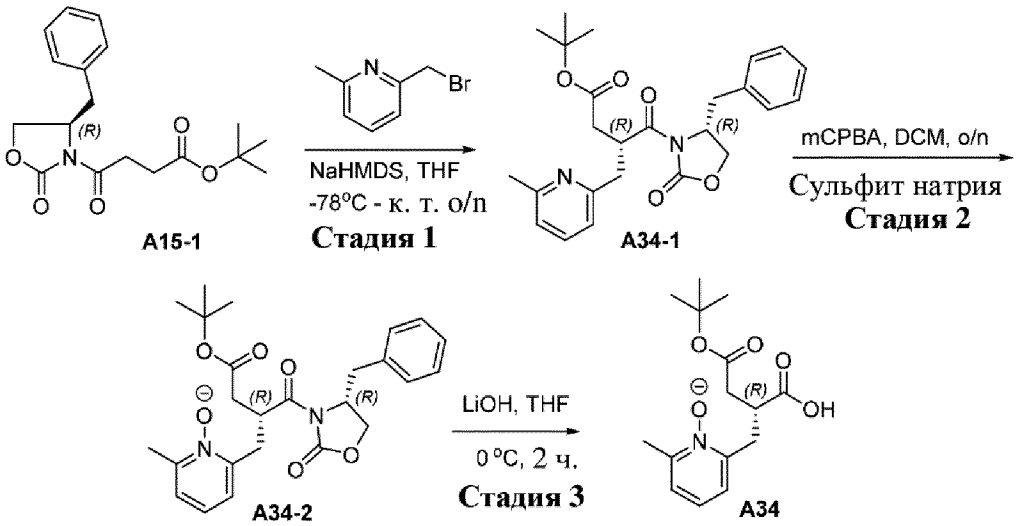
Стадии 1 и 2. **(*R*)-2-(2-(*трет*-Бутокси)-2-оксоэтил)пент-4-еновая кислота (A16-2)**

Указанное в заголовке соединение **A16-2** получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 2.8, стадиях 2 и 3 для **A15**, начиная с промежуточного соединения **A15-1**.

Стадия 3. **(*R*)-2-(2-(*трет*-Бутокси)-2-оксоэтил)пентановая кислота (A16)**

К смеси **A16-2** (500 мг, 2,33 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (100 мг, 2,33 ммоль). Полученную смесь три раза продували с помощью водорода и перемешивали при к. т. в течение ночи в атмосфере водорода. Реакционную смесь затем фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали с получением **A16** после высушивания в условиях высокого вакуума в виде неочищенного продукта (695 мг, количественный выход). Материал применяли на следующей стадии без очистки.

ПРИМЕР 2.10. Синтез (R)-2-(4-(трет-бутокси)-2-карбокси-4-оксобутил)-6-метилпиридин-1-оксид (A34)



Стадия 1. **(R)-трет-Бутил-4-((R)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-4-оксобутаноат (A34-1)**

К **A15-1** (31,19 г, 94 ммоль) в THF (104 мл) по каплям добавляли NaHMDS (1 M в THF) (112 мл, 112 ммоль) при температуре -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин. при температуре -78°C. Затем по каплям добавляли 2-(бромметил)-6-метилпиридин (19,15 г, 103 ммоль в 15 мл THF+20 мл красного раствора DMSO) в течение 20 мин. После добавления реакционную смесь (содержащую внутри много твердого вещества) перемешивали при температуре -78°C и затем нагревали до к. т. в течение ночи, при этом получали темно-красный раствор. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. раствора NH_4Cl при к. т. и разбавляли с помощью EtOAc/H_2O. Водную фазу насыщали солью и экстрагировали с помощью EtOAc. Все органические фазы объединяли, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагелевой колонке на 330 г, осуществляя элюирование с помощью 0-80% EtOAc/гептан. Вторую золотую колонку на 330 г применяли для очистки фракций с примесями (осуществляя элюирование с помощью 30-50% EtOAc/гептан) и выделяли 26,33 г (60 ммоль, выход 64,2%) указанного в заголовке продукта **A34-1**. Аналитический способ 5, t_R=1,19, минуты, $[M+H]^+$ = 439,5.

Стадия 2. **2-((R)-2-((R)-4-Бензил-2-оксооксазолидин-3-карбонил)-4-(трет-бутокси)-4-оксобутил)-6-метил-1l4-пиридин-1-олат (A34-2)**

К раствору **A34-1** (26,33 г, 60,0 ммоль) в DCM (300 мл) одной частью добавляли mCPBA (26,9 г, 120 ммоль) в виде твердого вещества и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Как только LCMS показывала полное расходование исходного материала и пик, соответствующий чистому превращению в необходимый продукт. Реакционную смесь обрабатывали сульфитом натрия (7,57 г, 60 ммоль) в воде (~25 мл) и затем выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия. Водную фазу дважды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы снова промывали с помощью насыщ. водн. $NaHCO_3$, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали посредством флэш-

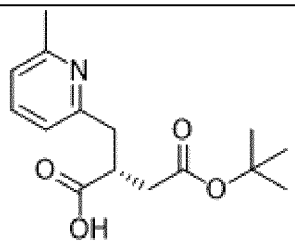
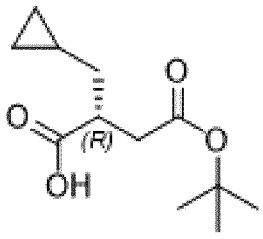
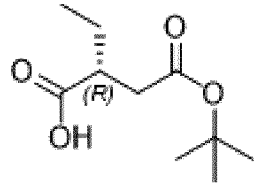
хроматографии (колонка на 330 г, абсорбировали на силиконе, осуществляя элюирование с помощью 0-10% MeOH в DCM) с получением необходимого продукта **A34-2 (**24,39 г, 53,7 ммоль, выход 89%). Аналитический способ 5, t_R=1,02, минуты, $[M+H]^+$ = 455,4.

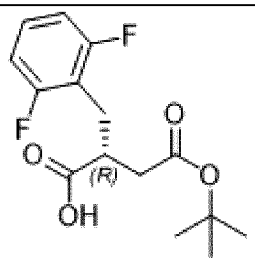
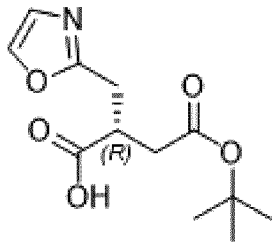
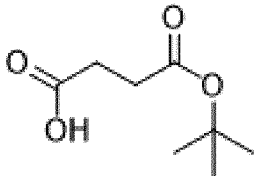
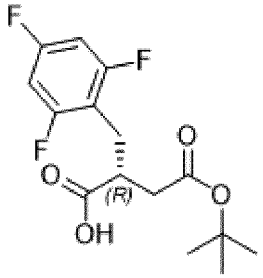
Стадия 3. **(R)-2-(4-(трет-Бутокси)-2-карбокси-4-оксобутил)-6-метил-1l4-пиридин-1-олат (A34)**

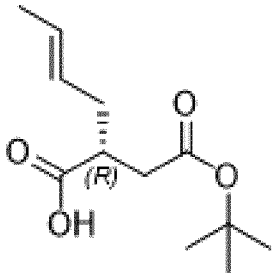
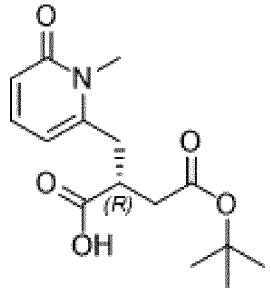
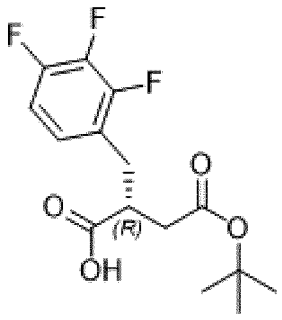
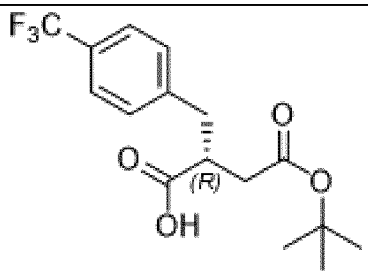
В круглодонную колбу, содержащую **A34-2** (24,39 г, 53,7 ммоль), суспендированный в THF (286 мл) и охлажденный до температуры 0°C, добавляли пероксид водорода (21,93 мл, 215 ммоль), затем гидроксид лития (5,14 г, 215 ммоль) в воде (72 мл), сохраняя внутреннюю температуру ниже 5°C, и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C. Через 2 ч. LCMS показывала полное расходование исходного материала (только гидролизованный оксазолидинон). Реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. водн. тиосульфата натрия и затем обеспечивали перемешивание в течение ночи. Смесь концентрировали с удалением THF, разделяли с помощью DCM и переносили в делительную воронку. Фазы разделялись и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (2 x). Такие органический фазы отбрасывали. Водную фазу подкисляли до pH =1 с применением 1 M HCl и затем разделяли с помощью EtOAc. Фазы разделялись и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2 x). Объединенные (EtOAc) органические фазы промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 10,95 г (37,1 ммоль, выход 69,1%) необходимого материала **A34.** Аналитический способ 5, t_R=0,43, минуты, $[M+H]^+$ = 296,3.

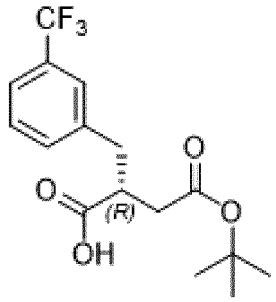
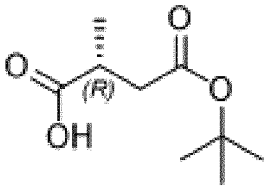
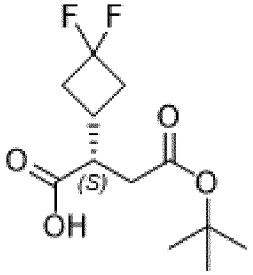
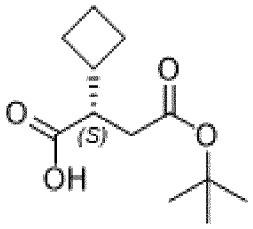
Следующие промежуточные соединения в **таблице 2A** получали в соответствии с процедурами, описанными в данном документе выше для структурных блоков, представляющих собой сукцинаты, с применением подходящих исходных материалов, если не указано иное.

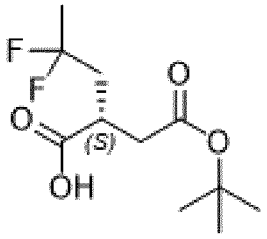
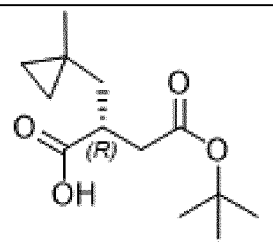
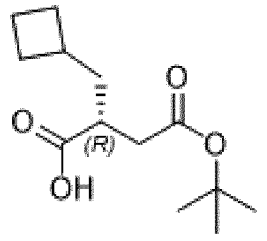
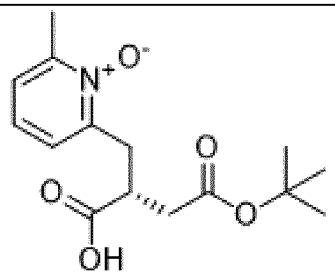
Таблица 2A.

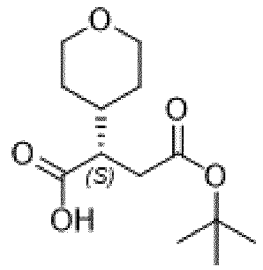
№ BB	Структура/химическое название
A17	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-4-оксобутановая кислота
A18	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-(циклопропилметил)-4-оксобутановая кислота
A11	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-этил-4-оксобутановая кислота

A19	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-(2,6-дифторбензил)-4-оксобутановая кислота
A20	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-(оксазол-2-илметил)-4-оксобутановая кислота
A21	 4-(*трет*-Бутокси)-4-оксобутановая кислота
A22	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-4-оксо-2-(2,4,6-трифторбензил)бутановая кислота

A23	 (*R, E*)-2-(2-(*трет*-Бутокси)-2-оксоэтил)гекс-4-еновая кислота
A24	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил)-4-оксобутановая кислота
A25	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-4-оксо-2-(2,3,4-трифторбензил)бутановая кислота
A26	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-4-оксо-2-(4-(трифторметил)бензил)бутановая кислота

A27	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-4-оксо-2-(3-(трифторметил)бензил)бутановая кислота
A28	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-метил-4-оксобутановая кислота
A29	 (*S*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-(3,3-дифторциклобутил)-4-оксобутановая кислота
A30	 (*S*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-циклобутил-4-оксобутановая кислота

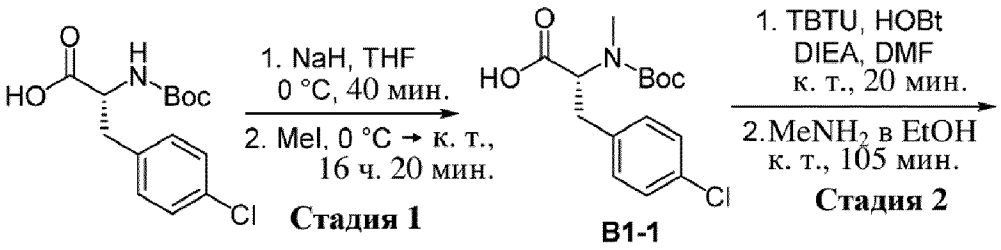
A31	 (*S*)-2-(2-(*трет*-Бутокси)-2-оксоэтил)-4,4-дифторпентановая кислота
A32	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-((1-метилциклопропил)метил)-4-оксобутановая кислота
A33	 (*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-(циклобутилметил)-4-оксобутановая кислота
A34	 (R)-2-(4-(трет-бутокси)-2-карбокси-4-оксобутил)-6-метилпиридин-1-оксид

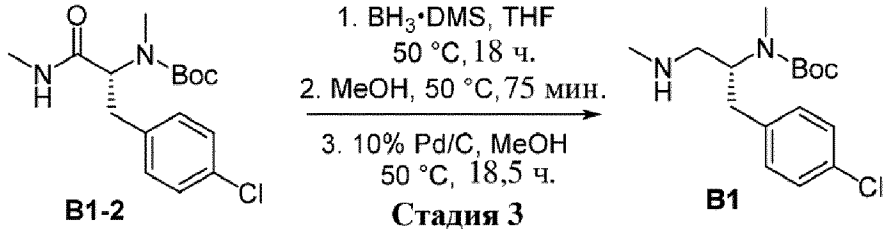
A35	

	(S)-4-(трет-бутокси)-4-оксо-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бутановая кислота

ПРИМЕР 3. СИНТЕЗ СТРУКТУРНОГО БЛОКА B - ДИАМИНЫ

Пример 3.1. Синтез трет-бутил-(R)-(1-(4-хлорфенил)-3-(метиламино)пропан-2-ил)(метил)карбамата (B1)





Стадия 1. **(R)-2-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропановая кислота (B1-1)**

К N-Boc-D-Phe(4-Cl)-OH (2,30 г, 7,67 ммоль), растворенному в THF (25 мл) и охлажденному до температуры 0°C, добавляли NaH (0,921 г, 23,02 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение 40 мин. при температуре 0°C. Затем добавляли метилйодид (3,84 мл, 61,4 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 16 ч. и 20 мин. Реакционную смесь нагревали до к. т. и затем гасили путем добавления H_2O (2 мл), и затем разделяли между EtOAc (70 мл) и 5% водн. $KHSO_4$ (40 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $KHSO_4$ (2 x 15 мл) и солевого раствора (15 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **B1-1** (предположительно 7,67 ммоль) в виде бежевого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,05 минуты; $[M-H]^-$ = 312,1.

Стадия 2. **трет-Бутил (R)-(3-(4-хлорфенил)-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)(метил)карбамат (B1-2)**

К **B1-1** (3,83 ммоль), TBTU (1,599 г, 4,98 ммоль) и HOBT (0,587 г, 3,83 ммоль), растворенным в DMF (25 мл), добавляли DIEA (1,539 мл, 8,81 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при к. т. Добавляли метиламин в EtOH (33%, 0,954 мл, 7,66 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 105 мин. при к. т. и концентрировали

in vacuo. Полученный осадок разделяли между EtOAc (70 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (20 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 15 мл) и солевого раствора (15 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **B1-2** (предположительно 3,83 ммоль) в виде желтоватого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,06 минуты; $[M+H]^+$ = 327,1.

Стадия 3. **трет-Бутил (R)-(1-(4-хлорфенил)-3-(метиламино)пропан-2-ил)(метил)карбамат (B1)**

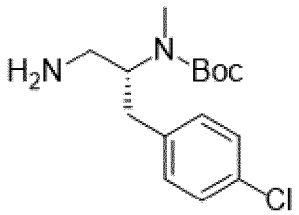
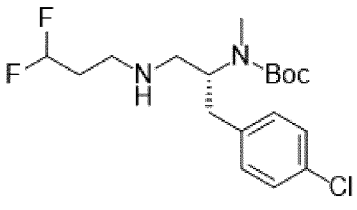
Стадия 3-1. **B1-2** (3,83 ммоль) растворяли в THF (20 мл) и добавляли BH_3□DMS (1,091 мл, 11,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при температуре 50°C.

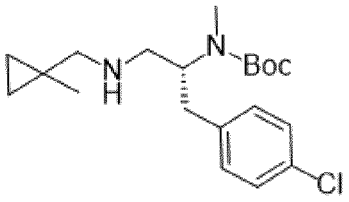
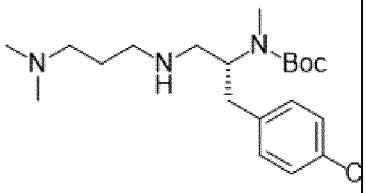
Стадия 3-2. Реакционную смесь из *стадии 3-1* гасили путем добавления MeOH (мл). Полученный раствор перемешивали в течение 75 мин. при температуре 50°C, и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Стадия 3-3. К осадку из *стадии 3-2*, растворенному в MeOH (25 мл), добавляли 10% Pd/C (0,122 г, 0,115 ммоль) в H_2O (2 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 18,5 при температуре 50°C, и затем фильтровали через HyFlo. Фильтрат концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **B1** (1,183 г, 3,78 ммоль, выход 99% для 3 стадий) в виде желтоватого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=0,80 минуты; $[M+H]^+$ = 313,2.

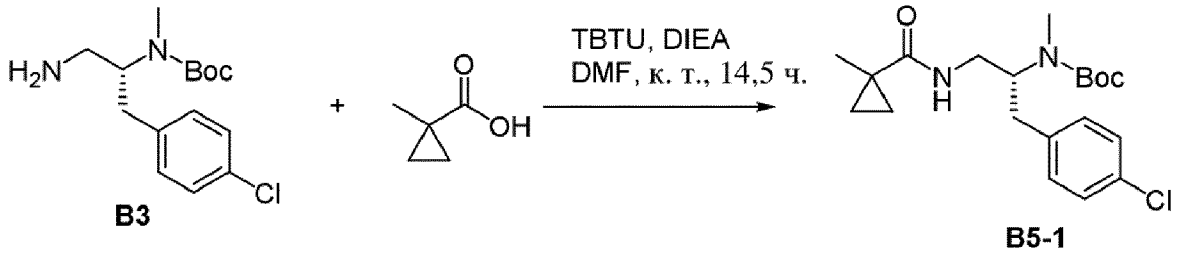
Следующие структурные блоки (BB) в таблице 3 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 3.1 для структурного блока B1.

Таблица 3. **Структурный блок B - диамины**

№ BB	Структура	Химическое название	Исходный материал	LCMS
B3		трет-Бутил-(R)-(1-амино-3-(4-хлорфенил)пропан-2-ил)(метил)карбамат	Начинали с **B1-1** и применяли 32% водн. NH_3.	Аналитический способ 10 t_R=0,77 минуты $[M+H]^+$ = 299,2
B4		трет-Бутил-(R)-(1-(4-хлорфенил)-3-((3,3-дифторпропил)амино)пропан-2-ил)(метил)карбамат	Начинали с **B1-1** и применяли 3,3-дифторпропан-1-амин.	Аналитический способ 10 t_R=0,85 минуты $[M+H]^+$ = 377,3

B5		трет-Бутил-(R)-(1-(4-хлорфенил)-3-(((1-метилциклопропил)метил)амино)пропан-2-ил)(метил)карбамат	Начинали с **B1-5**	Аналитический способ 10 t_R=0,90 минуты $[M+H]^+$ = 367,4
B6		трет-Бутил-(R)-(1-(4-хлорфенил)-3-((3-(диметиламино)пропил)амино)пропан-2-ил)(метил)карбамат	Начинали с **B1-1** и применяли 3-диметиламинопропиламин	Аналитический способ 10 t_R=0,67 минуты $[M+H]^+$ = 384,2

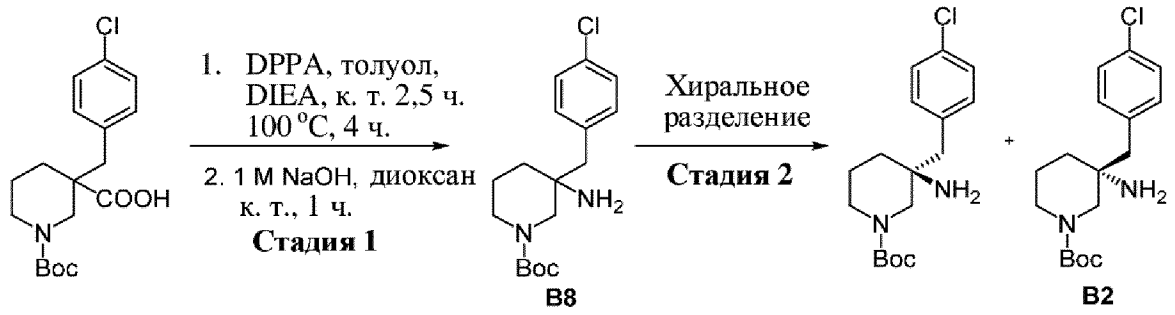
Пример 3.2. Синтез трет-бутил-(R)-(1-(4-хлорфенил)-3-(1-метилциклопропан-1-карбоксамидо)пропан-2-ил)(метил)карбамата (B5-1)



B3 **B5-1**

К 1-метилциклопропанкарбоновой кислоте (0,400 г, 4,00 ммоль) и TBTU (1,284 г, 4,00 ммоль), растворенным в DMF (5 мл), добавляли DIEA (1,40 мл; 8,00 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. при к. т. Затем добавляли раствор **B3** в DMF (5 мл) и продолжали перемешивание в течение 14,5 ч. при к. т. Добавляли H_2O (1 мл) и полученную смесь разделяли между EtOAc (75 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (15 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 15 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **B5-1** (предположительно 4,00 ммоль) в виде светло-коричневого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,17 минуты; $[M+H]^+$ = 381,3.

Пример 3.3. Синтез трет-бутил-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата (B8) и трет-бутил-(R)-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата (B2)



Стадия 1. **трет-Бутил 3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (B8)**

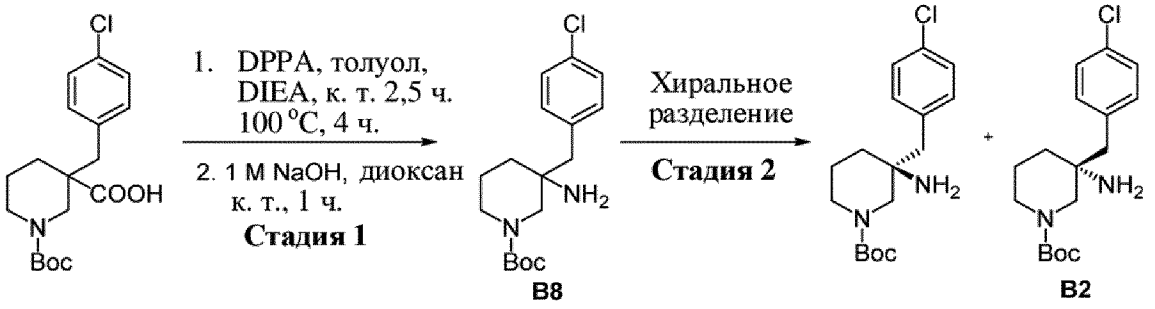
Стадия 1-1. К 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-карбоновой кислоте (6,905 г, 19,51 ммоль), растворенной в толуоле (100 мл) и DIEA (5,11 мл, 29,3 ммоль), добавляли дифенилфосфорилазид (5,48 мл, 25,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при к. т. и затем в течение 4 ч. при температуре 100°C. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (300 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (60 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 60 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Стадия 1-2. К осадку из *стадии 1-1*, растворенному в диоксане (200 мл), добавляли 1 M NaOH (195 мл, 195 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Полученный осадок разделяли между EtOAc (250 мл) и 5% водн. Na_2CO_3 (20 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (70 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью 5% водн. Na_2CO_3 (40 мл) и солевого раствора (40 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением рацемата **B8** в виде желтого масла (предположительно 19,5 ммоль), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 10; t_R=0,80 минуты; $[M+H]^+$ = 325,2.

Стадия 2. **трет-Бутил-(R)-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (B2)**

Рацемат **B8** (19,5 ммоль) разделяли посредством препаративной SFC (прибор: Thar 200 preparative SFC) с применением следующих условий: колонка: ChiralPak AD, 300 × 50 мм внутр. диам., 10 мкм; элюент A: CO_2; элюент B: EtOH (0,1% NH_4OH); градиент: B 45%; скорость потока: 200 мл/мин.; обратное давление: 100 бар; температура колонки: 38°C; время цикла: ~9 мин.; соединение растворяли в ~130 мл MeOH; введение: 10 мл на введение. **B2** (медленнее элюирующийся изомер) (2,66 г; 7,78 ммоль; 40%) получали в виде бесцветного масла. Возникала частичная кристаллизация во время хранения, обеспечивая возможность структурного подтверждения посредством рентгеноструктурной кристаллографии. Аналитический способ 10; t_R=0,77 минуты; $[M+H]^+$ = 325,3.

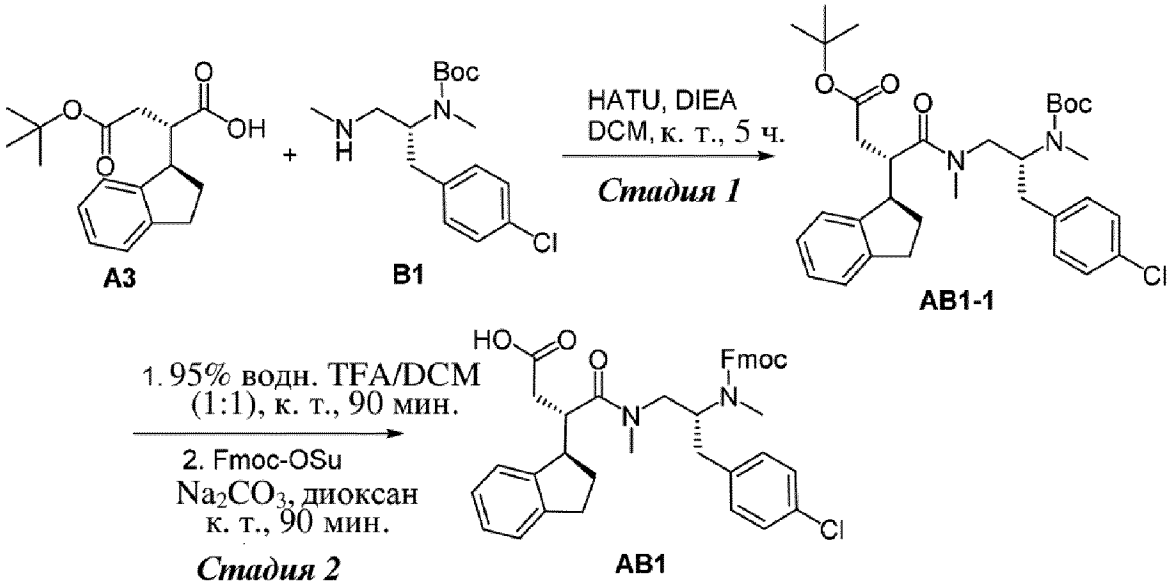
Пример 3.3. Синтез (R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-амин гидрохлорида (B7)



К **B2** (2,09 г, 6,43 ммоль), растворенному в диоксане (10 мл), добавляли 4 М HCl в диоксане (50 мл) и H_2O (5 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **B7** (1,818 г, 6,11 ммоль, выход 95%) в виде светло-бежевой пены. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=0,40 минуты; $[M+H]^+$ = 225,1.

ПРИМЕР 4. СИНТЕЗ СТРУКТУРНОГО БЛОКА AB

Пример 4.1. Синтез (S)-4-(((R)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)-амино)-3-(4-хлорфенил)-пропил)(метил)амино)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (AB1)



Стадия 1. **трет-Бутил (S)-4-(((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(метил)-амино)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутаноат (AB1-1)**

К **A3** (417 мг, 1,436 ммоль), растворенному в DCM (20 мл), добавляли HATU (601 мг, 1,580 ммоль) и DIEA (0,301 мл, 1,723 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Затем добавляли раствор **B1** (642 мг, 1,867 ммоль) в DCM (10 мл) и DIEA (0,752 мл, 4,31 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Добавляли дополнительный **B1** (99 мг, 0,287 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и полученный осадок

разделяли между EtOAc (60 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл), 5% водн. $KHSO_4$ (10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **AB1-1** (предположительно 1,436 ммоль) в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,55 минуты; $[M+H]^+$ = 585,4.

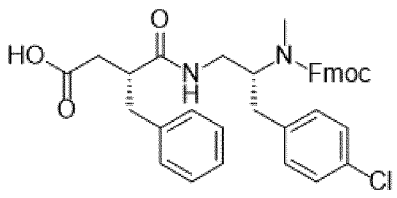
Стадия 2. **(S)-4-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)-(метил)амино)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота (AB1)**

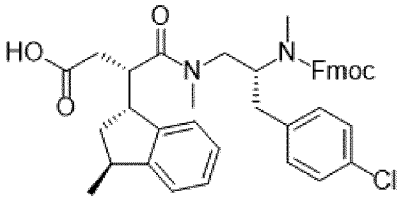
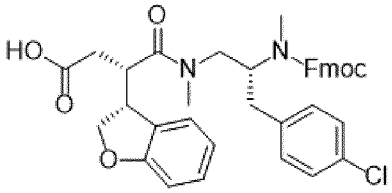
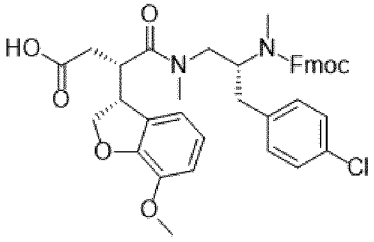
Стадия 2-1. **AB1-1** (1,435 ммоль) растворяли в 95% водн. TFA/DCM (1:1) (20 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 90 мин. при к. т., и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

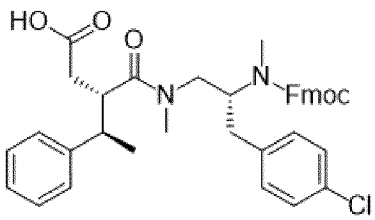
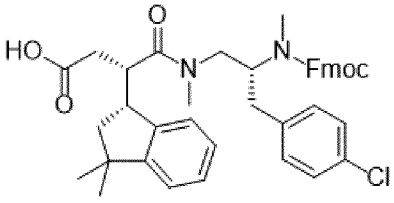
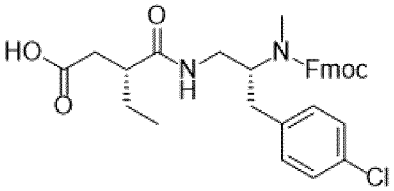
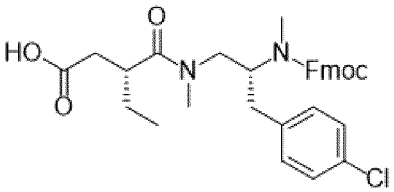
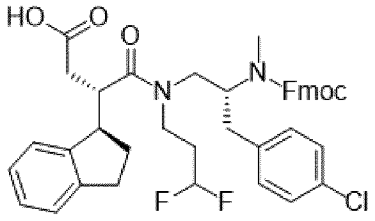
Стадия 2-2. К осадку из *стадии 2-1*, растворенному в диоксане (16 мл), добавляли 0,5 М водн. Na_2CO_3 (8,61 мл, 4,31 ммоль) и раствор Fmoc-OSu (0,484 г, 1,435 ммоль) в диоксане (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 18,5 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления 2 М водн. HCl (10 мл). Диоксан удаляли *in vacuo*, добавляли EtOAc (75 мл) и фазы разделяли. Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $KHSO_4$ (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: гептан/AcOH (99:1); элюент B: EtOAc/AcOH (99:1)). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc (70 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (5 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 5 мл), 5% водн. $KHSO_4$ (10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **AB1** (661 мг, 1,015 ммоль, выход 71% для 2 стадий) в виде бесцветного лака. Аналитический способ 10; t_R=1,41 минуты; $[M+H]^+$ = 651,2.

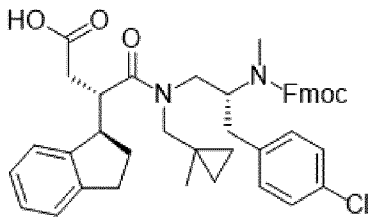
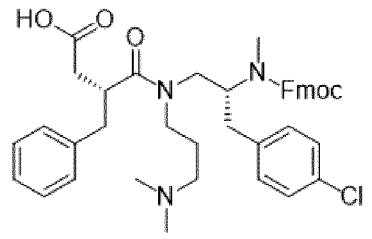
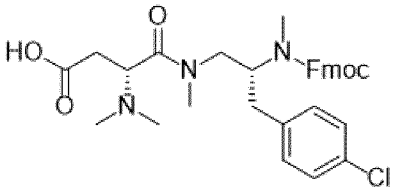
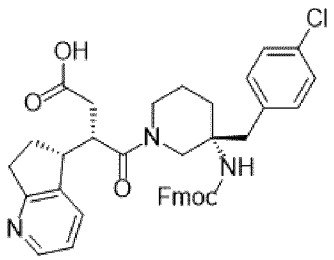
Следующие структурные блоки (BB) в таблице 4 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 4.1 для структурного блока **AB1** и примере 4.3 для структурного блока **AB14**, из мономерных структурных блоков A и B в **таблице 1** и **таблице 3**.

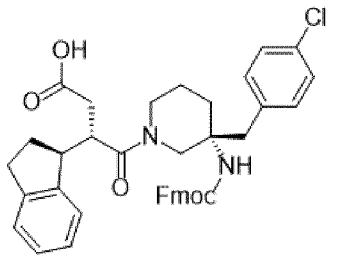
Таблица 4. **Структурный блок AB**

№ BB	Структура/Химическое название	Химическое название	Протокол синтеза/LCMS
AB2		4-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)амино)-3-бензил-4-	**Пример 4.1**- начиная с **A1** и **B3;** осуществляли удаление Boc с помощью 4 М HCl в диоксане (что

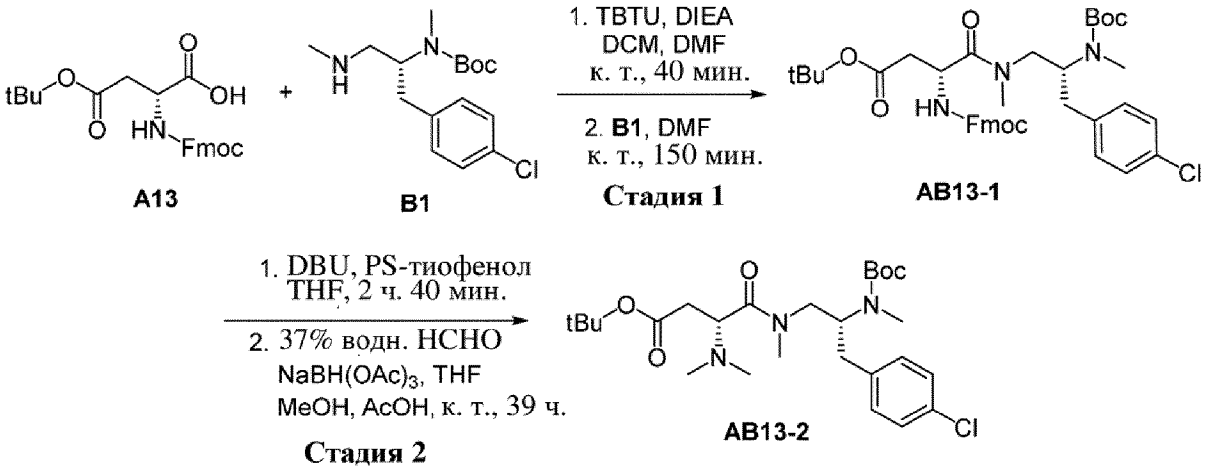
		оксобутановая кислота	приводило к частичному образованию сукцинимида, который гидролизировали с применением водн. NaOH до внесения защитной группы Fmoc/аналитического способа 10 t_R=1,29 минуты $[M+H]^+$ = 611,2
AB3	 (S)-	(S)-4-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(метил)амино)-3-((1R,3S)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота	**Пример 4.1**- начиная с **A6** и **B1**/ аналитический способ 15 t_R=7,58 минуты $[M+H]^+$ = 665,2
AB4		(S)-4-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(метил)амино)-3-((R)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-4-оксобутановая кислота	**Пример 4.1**- начиная с **A8** и **B1**/ аналитический способ 15 t_R=6,91 минуты $[M+H]^+$ = 653,3
AB5		(S)-4-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(метил)амино)-3-((R)-7-метокси-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-4-оксобутановая кислота	**Пример 4.1**- начиная с **A9** и **B1**/ аналитический способ 15 t_R=6,72 минуты $[M+H]^+$ = 683,2

AB6		(3S,4R)-3-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(метил)карбамоил)-4-фенилпентановая кислота	**Пример 4.1**- начиная с **A10** и **B1**/ аналитический способ 10 t_R=1,37 минуты $[M+H]^+$ = 639,4
AB7		(S)-4-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(метил)амино)-3-((R)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота	**Пример 4.1**- начиная с **A5** и **B1**/ аналитический способ 10 t_R=1,47 минуты $[M+H]^+$ = 679,4
AB8		(R)-3-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)карбамоил)пентановая кислота	**Пример 4.1**- начиная с **A11** и **B3**/ аналитический способ 9 t_R=6,34 минуты $[M+H]^+$ = 549,2
AB9		(R)-3-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(метил)карбамоил)пентановая кислота	**Пример 4.1**- начиная с **A11** и **B1**/ аналитический способ 10 t_R=1,28 минуты $[M+H]^+$ = 563,3
AB10		(S)-4-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(3,3-дифторпропил)амино)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота	**Пример 4.1**- начиная с **A3** и **B4**; осуществляли реакцию сочетания в течение 121 ч. при к. т., затем в течение 111 ч. при температуре 60°C. Использовали Fmoc-Cl вместо Fmoc-OSu./ Аналитический

			способ 10 t_R=1,42 минуты $[M+H]^+$ = 715,5
AB11		(S)-4-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)((1-метилциклопропил)метил)амино)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота	**Пример 4.1**- начиная с **A3** и **B5**/ аналитический способ 10 t_R=1,52 минуты $[M+H]^+$ = 705,5
AB12		(R)-4-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(3-(диметиламино)пропил)амино)-3-бензил-4-оксобутановая кислота	**Пример 4.1**- начиная с **A1** и **B6**/ аналитический способ 10 t_R=1,13 минуты $[M+H]^+$ = 696,4
AB13		(R)-4-(((R)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(метил)амино)-3-(диметиламино)-4-оксобутановая кислота	**Пример 4.1**- начиная с **A13-2** (см. **пример 4,2**) и B1/ аналитический способ 10 t_R=1,04 минуты $[M+H]^+$ = 578,2
AB15		(S)-4-((R)-3-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((R)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-5-ил)-4-оксобутановая кислота	**Пример 4.3**-начиная с **A7** и **B7**/ аналитический способ 10 t_R=1,23 минуты $[M+H]^+$ = 664,4

AB16		(S)-4-((R)-3-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота	**Пример 4.3**-начиная с **A4** и **B7**/ аналитический способ 10 t_R=1,44 минуты $[M+H]^+$ = 663,4

Пример 4.2. Синтез трет-бутил-(R)-4-(((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)-(метил)амино)-3-(диметиламино)-4-оксобутаноата (AB13-2)



Стадия 1. **трет-Бутил-(R)-3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)-(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(метил)амино)-4-оксобутаноат (AB13-1)**

К **A13** (362 мг, 0,88 ммоль) и TBTU (311 мг, 0,968 ммоль), растворенным в DCM/DMF (2:1) (15 мл), и добавляли DIEA (0,231 мл, 1,320 ммоль), и полученный раствор перемешивали в течение 40 мин. при к. т. Раствор **B1** (391 мг, 1,250 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли и продолжали перемешивание в течение 150 мин. при к. т. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и затем разделяли между EtOAc (60 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (20 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **AB13-1** (~ 0,88 ммоль) в виде желтоватого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,54 минуты; $[M+H]^+$ = 706,5.

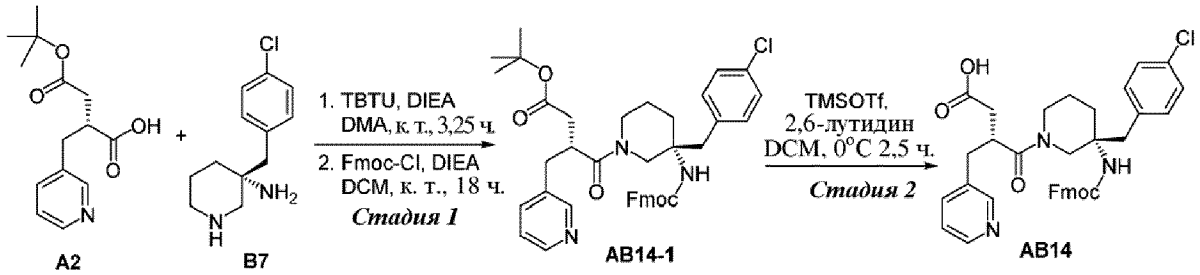
Стадия 2. **трет-Бутил-(R)-4-(((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(метил)-амино)-3-(диметиламино)-4-оксобутаноат (AB13-2)**

Стадия 2-1. К **AB13-1** (0,88 ммоль), растворенному в THF (20 мл), добавляли PS-тиофенол (852 мг, 1,320 ммоль) и DBU (0,027 мл, 0,176 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч. 40 мин. при к. т. Раствор отфильтровывали и смолу осторожно

промывали с помощью DCM. Объединенные фильтраты концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Стадия 2-2. К осадку из *стадии 2-1*, растворенному в THF (20 мл), добавляли 37% водн. HCHO (0,262 мл, 3,52 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при к. т. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,746 г, 3,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч. 40 мин. при к. т. Добавляли дополнительный 37% водн. HCHO (0,262 мл, 3,52 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 ч. 20 мин. при к. т. Добавляли дополнительный $NaBH(OAc)_3$ (0,746 г, 3,52 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 4 ч. Добавляли MeOH (2 мл) и продолжали перемешивание в течение 90 мин. Добавляли AcOH (0,101 мл, 1,760 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли дополнительные 37% водн. HCHO (0,262 мл, 3,52 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (0,746 г, 3,52 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 13,5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и полученный осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. Na_2CO_3 (15 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. Na_2CO_3 (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: гептан/DIEA (98:2); элюент B: EtOAc/DIEA (98:2)). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **AB13-2** (335 мг, 0,654 ммоль, 74% для 2 стадий) в виде бесцветного масла. Аналитический способ 10; t_R=1,09 минуты; $[M+H]^+$ = 512,0.

Пример 4.3. Синтез (R)-4-((R)-3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксо-3-(пиридин-3-илметил)бутановой кислоты (AB14)



Стадия 1. **трет-Бутил-(R)-4-((R)-3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксо-3-(пиридин-3-илметил)бутаноат (AB14-1)**

Стадия 1-1. К раствору **A2** (491 мг, 1,500 ммоль) и TBTU (482 мг, 1,500 ммоль) в DMA (10 мл) добавляли DIEA (0,341 мл, 1,950 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т. и затем добавляли раствор **B7** (446 мг, 1,50 ммоль) в DMA (10 мл) и DIEA (1,048 мл, 6,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,25 ч. при к. т. и затем DMA удаляли *in vacuo*. Полученный осадок разделяли между EtOAc (70 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до

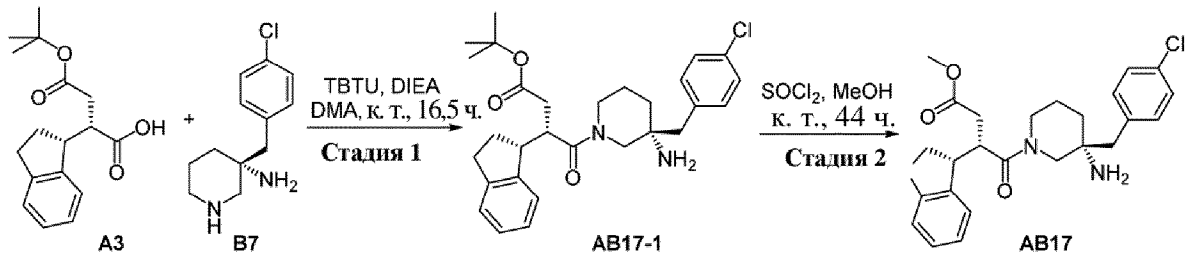
сухого состояния *in vacuo* с получением светло-коричневого масла.

Стадия 1-2. К осадку из *стадии 1-1*, растворенному в DCM (10 мл), добавляли DIEA (0,524 мл, 3,00 ммоль) и раствор Fmoc-Cl (388 мг, 1,500 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при к. т. и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок разделяли между EtOAc (60 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: гептан/DIEA (98:2); элюент B: EtOAc/DIEA (98:2)). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок растворяли в DCM и раствор концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **AB14-1** (775 мг, 1,116 ммоль, выход 74%) в виде белой пены. Аналитический способ 10; t_R=1,47 минуты; $[M+H]^+$ = 694,5.

Стадия 2. **(R)-4-((R)-3-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксо-3-(пиридин-3-илметил)бутановая кислота (AB14)**

К раствору **AB14-1** (774 мг, 1,115 ммоль) и 2,6-лутидина (1,298 мл, 11,15 ммоль) в DCM (15 мл) при температуре 0°C по каплям добавляли TMSOTf (1,007 мл, 5,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при температуре 0°C. Добавляли EtOAc (60 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (5 мл) и фазы разделяли. Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 5 мл) и солевого раствора (10 мл). Объединенные водные фазы экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора (10 мл) и объединяли с первой органической фазой. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок растворяли в DCM и раствор концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **AB14** (~ 1,115 ммоль) в виде бежевой пены. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,20 минуты; $[M+H]^+$ = 638,3.

Пример 4.4. Синтез метил-(S)-4-((R)-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутаноата (AB17)



Стадия 1. **трет-Бутил-(R)-4-((R)-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксо-3-(пиридин-3-илметил)бутаноат (AB17-1)**

К раствору **A3** (93 мг, 320 мкмоль) и TBTU (103 мг, 320 мкмоль) в DMA (4 мл) добавляли DIEA (0,073 мл, 416 мкмоль). Полученный раствор перемешивали в течение 15

мин. при к. т. и затем добавляли раствор **B7** (117 мг, 320 мкмоль) в DMA (3 мл) и DIEA (0,291 мл, 1664 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16,5 ч. при к. т. и затем разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **AB17-1** (предположительно 0,32 ммоль). Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,12 минуты; $[M+H]^+$ = 497,2.

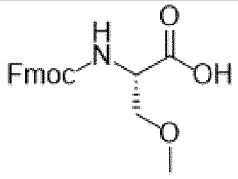
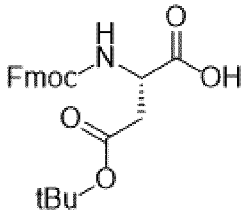
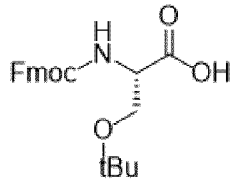
Стадия 2. **Метил-(S)-4-((R)-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутаноат (AB17)**

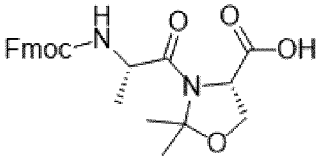
К **AB17-1** (0,30 ммоль), растворенному в MeOH (10 мл), добавляли $SOCl_2$ (0,219 мл, 3,00 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3,5 ч. при к. т. Добавляли дополнительный $SOCl_2$ (0,438 мл, 6,00 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 24 ч. Добавляли еще $SOCl_2$ (0,438 мл, 6,00 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16,5 при к. т., и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Полученный осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **AB17** (123 мг, 0,270 ммоль, выход 90% для 2 стадий) в виде желтого масла. Продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=0,96 минуты; $[M+H]^+$ = 455,2.

ПРИМЕР 5. СТРУКТУРНЫЙ БЛОК C-A—АМИНОКИСЛОТЫ

В **таблице 5** продемонстрированы α-аминокислоты, применяемые в качестве структурного блока **C**.

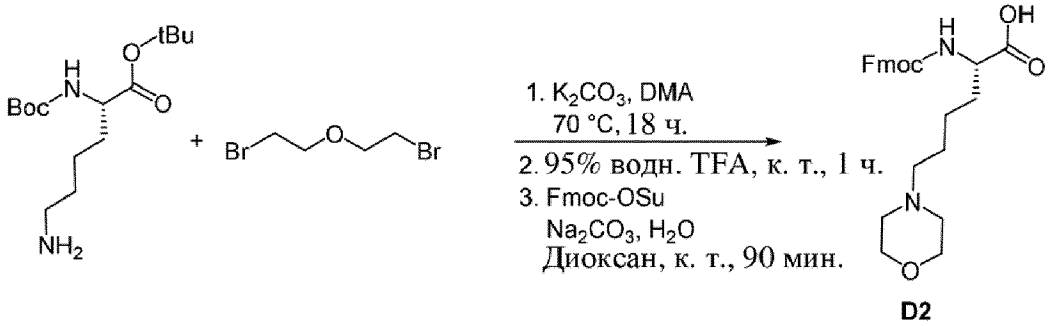
Таблица 5. **Структурный блок C - α-аминокислоты**

№ BB	Структура	Химическое название	LCMS
C1		N-(((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-O-метил-L-серин	Коммерчески доступный
C2		(S)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(трет-бутокси)-4-оксобутановая кислота	Коммерчески доступна
C3		N-(((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-O-(трет-бутил)-L-серин	Коммерчески доступный

C4		(S)-3-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоновая кислота	Коммерчески доступна

ПРИМЕР 6. СТРУКТУРНЫЙ БЛОК D-A—АМИНОКИСЛОТЫ

Пример 6.1. Синтез трифторацетата (S)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-морфолиногексановой кислоты (D2)



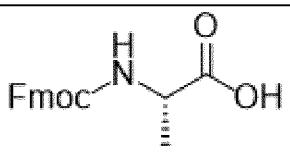
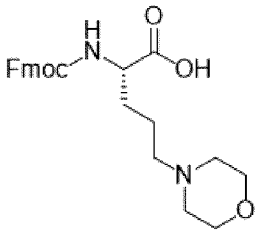
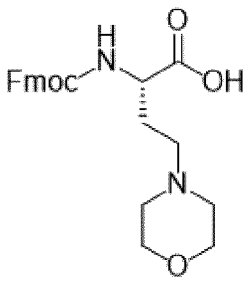
Стадия 1-1. К Boc-Lys-OtBu HCl (339 мг, 1,00 ммоль) и K_2CO_3 (415 мг, 3,00 ммоль) добавляли DMA (8 мл) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (0,126 мл, 1,000 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 18 ч. при температуре 70°C и затем разделяли между EtOAc (60 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки.

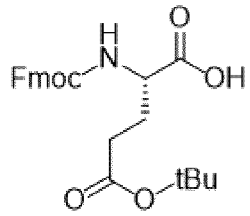
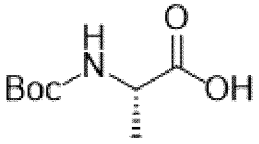
Стадия 1-2. Осадок из *стадии 1-1* растворяли в 95% водн. TFA (10 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т., и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия 1-3. К осадку из *стадии 1-2*, растворенному в диоксане (5 мл) и H_2O (2 мл), добавляли 0,5 М водн. Na_2CO_3 (6,00 мл, 3,00 ммоль) и раствор Fmoc-OSu (304 мг, 0,900 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин. при к. т. и затем гасили путем добавления 2 М водн. HCl (3 мл). Диоксан удаляли *in vacuo* и неочищенный осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью солевого раствора (10 мл). Объединенные водные фазы экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл) и полученную органическую фазу промывали с помощью солевого раствора (5 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **D2** (264,5 мг, 0,479 ммоль, выход 48%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=0,71 минуты; $[M+H]^+$ = 439,3.

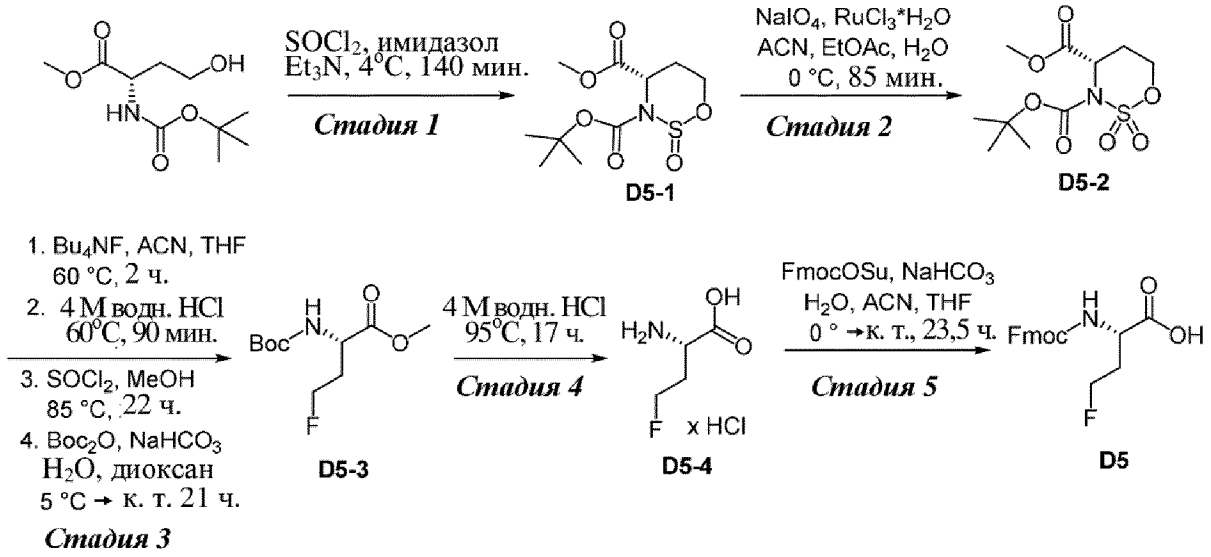
В **таблице 6** продемонстрированы α-аминокислоты, применяемые в качестве структурного блока **D**.

Таблица 6. **Структурный блок D - α-аминокислоты**

№ BB	Структура	Химическое название	Синтез/LCMS
D1		(((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-аланин	Коммерчески доступный
D3		(S)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-5-морфолинопентановая кислота	**Пример 6.1**- начиная с гидрохлорида (S)-трет-бутил-5-амино-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентаноата; неочищенный продукт суспендировали в EtOAc/гептан; EtOAc удаляли *in vacuo* до тех пор, пока не останется только небольшое количество продукта в надосадочной жидкости. Надосадочную жидкость удаляли и осадок промывали с помощью гептана, затем высушивали *in vacuo*/аналитический способ 10 t_R=0,71 минуты $[M+H]^+$ = 425,2
D4		(S)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-морфолинобутановая кислота	**Пример 6.1**. Начиная с гидрохлорида (S)-трет-бутил-4-амино-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутаноата; неочищенный продукт суспендировали в EtOAc/гептан; EtOAc удаляли *in vacuo* до тех пор, пока не останется только небольшое количество продукта в надосадочной жидкости. Надосадочную жидкость удаляли и осадок промывали с помощью гептана, затем высушивали *in vacuo*/аналитический способ 10 t_R=0,75 минуты $[M+H]^+$ = 411,2

D6		(S)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-5-(трет-бутокси)-5-оксопентановая кислота	Коммерчески доступна
D7		(трет-Бутоксикарбонил)-L-аланин	Коммерчески доступный

Пример 6.2. Синтез (S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-фторбутановой кислоты (D5)



Стадия 1. **3-(трет-Бутил)-4-метил-(4S)-1,2,3-оксатиазинан-3,4-дикарбоксилат-2-оксид (D5-1)**

К раствору имидазола (173,4 г, 2,55 моль) и триэтиламина (132,0 мл, 939 ммоль) в DCM (3 л) при температуре 4°C по каплям добавляли $SOCl_2$ (65 мл) в течение 1 ч. Суспензию перемешивали в течение 25 мин. при температуре 4°C и добавляли раствор метил-(трет-бутоксикарбонил)-L-гомосерината (110,65 г, содержание 90%, 427,0 ммоль) в DCM (0,5 л) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при температуре 4°C в течение 2 ч. 20 мин. и затем гасили путем добавления H_2O (1,2 л). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (0,5 л). Объединенные органические фазы промывали с помощью H_2O (1 л) и солевого раствора (1 л), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле. **D5-1** получали в виде желтого масла (78,14 г, 279,8 ммоль, выход 66%).

Стадия 2. **3-(трет-Бутил)-4-метил-(4S)-1,2,3-оксатиазинан-3,4-дикарбоксилат-2-оксид (D5-2)**

К раствору **D5-1** (97,3 г, 348,4 ммоль) в ACN (1,8 л) и EtOAc (180 мл) при температуре 0°C добавляли $RuCl_3$ H_2O (4,19 г, 20,2 ммоль), затем охлажденный мутный раствор $NaIO_4$ (149,0 г, 696,7 ммоль) в H_2O (800 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 85 мин. при температуре 0°C и затем добавляли Et_2O (1400 мл). Полученную суспензию фильтровали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью Et_2O (2 x 800 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью раствора $NaHCO_3$ (1000 мл) и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **D5-2** (92,75 г, 282,7 ммоль, чистота 90% согласно ЯМР, выход 81%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 3. **Метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-фторбутаноат (D5-3)**

К **D5-2** (92,75 г, чистота 90%, 282,7 ммоль), растворенному в ACN (1 л), медленно добавляли при к. т. 1 М тетрабутиламмонийфторид в THF (466,5 мл; 466,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при температуре 60°C. Растворитель выпаривали *in vacuo* и полученное масло смешивали с 4 М водн. HCl (800 мл) и нагревали до 60°C, перемешивая в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Полученный осадок совместно выпаривали с толуолом до сухого состояния с получением вязкого желтого масла. Неочищенное промежуточное соединение растворяли в MeOH (1200 мл) и добавляли $SOCl_2$ (102,6 мл, 1,41 моль) при температуре 5°C, и полученную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 22 ч. После полного расходования исходных материалов, растворитель удаляли *in vacuo* и неочищенный продукт совместно выпаривали с толуолом до сухого состояния.

К полученному маслу, растворенному в 1 М водн. $NaHCO_3$ и диоксане (200 мл), при температуре 5°C добавляли раствор Boc_2O (124,1 г, 568,6 ммоль) в диоксане (100 мл) и обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т., и перемешивали в течение 21 ч. Добавляли H_2O (500 мл) и Et_2O (500 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью Et_2O (2 x 500 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью H_2O (500 мл) и солевого раствора (300 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле. **D5-3** (55,0 г, 233,8 ммоль, выход 83%) получали в виде желтого масла.

Стадия 4. **(S)-2-Амино-4-фторбутановая кислота (D5-4)**

D5-3 (55,0 г, 233,8 ммоль) растворяли в 4 М HCl (1000 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч. при температуре 95°C, и затем концентрировали *in vacuo*. Достигали дополнительного высушивания путем совместного выпаривания с толуолом. **D5-4** (33,94 г, 194 ммоль, чистота 90%, выход 83%) получали в виде желтого твердого вещества.

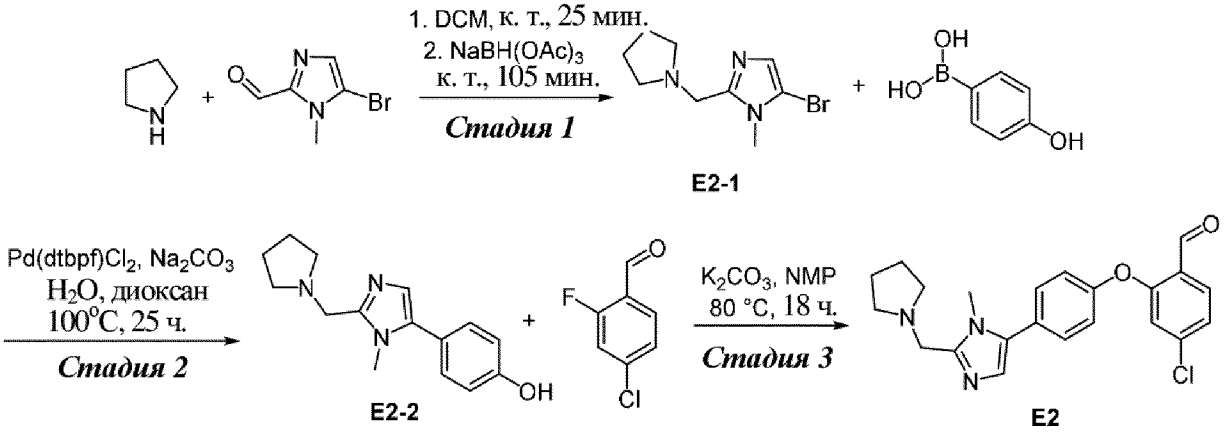
Стадия 5. **(S)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-фторбутановая кислота (D5)**

К **D5-4** (33,9 г, 194 ммоль), растворенному в 0,5 М водн. $NaHCO_3$ (1 л, 500 ммоль),

добавляли ACN/THF (4:1). Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор Fmoc-OSu (75,35 г, 223,4 ммоль) в ACN/THF (4:1) (500 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение 23,5 ч. Добавляли лед (1000 мл) и реакционную смесь осторожно подкисляли до pH, составляющего ~2-3, путем добавления конц. HCl (25 мл). Добавляли Et_2O (2 л) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью Et_2O (600 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью H_2O (600 мл) и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле. Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Полученный осадок суспендировали в толуоле (150 мл) и суспензию концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Данную стадию повторяли дважды. **D5** (17,5 г, 50,7 ммоль, выход 26%) получали в виде грязно-белого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=0,96 минуты; $[M+H]^+$ = 344,1. ^{1}H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,71 (t, *J*=7,2 Гц, 2H), 7,40 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 7,32 (t, *J*=7,4 Гц, 2H), 4,55 (dt, *J*=9,7, 5,0 Гц, 0,5H), 4,48 (dt, *J*=9,7, 4,8 Гц, 1H), 4,40 (td, *J*=8,9, 4,4 Гц, 0,5H), 4,30 (d, *J*=7,1 Гц, 2H), 4,22 (t, *J*=7,0 Гц, 1H), 4,06 (td, *J*=9,6, 4,4 Гц, 1H), 2,14 (dtt, *J*=19,0, 8,7, 4,4 Гц, 1H), 1,92 (dtd, *J*=31,2, 10,2, 5,1 Гц, 1H).

ПРИМЕР 7. СТРУКТУРНЫЙ БЛОК E - АЛЬДЕГИДЫ

Пример 7.1. Синтез 4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-бензальдегида (E2)



Стадия 1. **5-Бром-1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол (E2-1)**

К раствору 5-бром-1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегида (1,890 г, 10,0 ммоль) в DCM (70 мл) добавляли пирролидин (1,643 мл, 20,0 ммоль). После перемешивания в течение 25 мин. при к. т. добавляли $NaBH(OAc)_3$ (8,48 г, 40,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 105 мин. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Полученный осадок разделяли между EtOAc (250 мл) и 1 M водн. NaOH (50 мл). Органическую фазу промывали с помощью 1 M NaOH (2 x 40 мл) и солевого раствора (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **E2-1** (предположительно 10,0 ммоль) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 11; t_R=0,66 минуты; $[M+H]^+$ = 244,1.

Стадия 2. **4-(1-Метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенол (E2-2)**

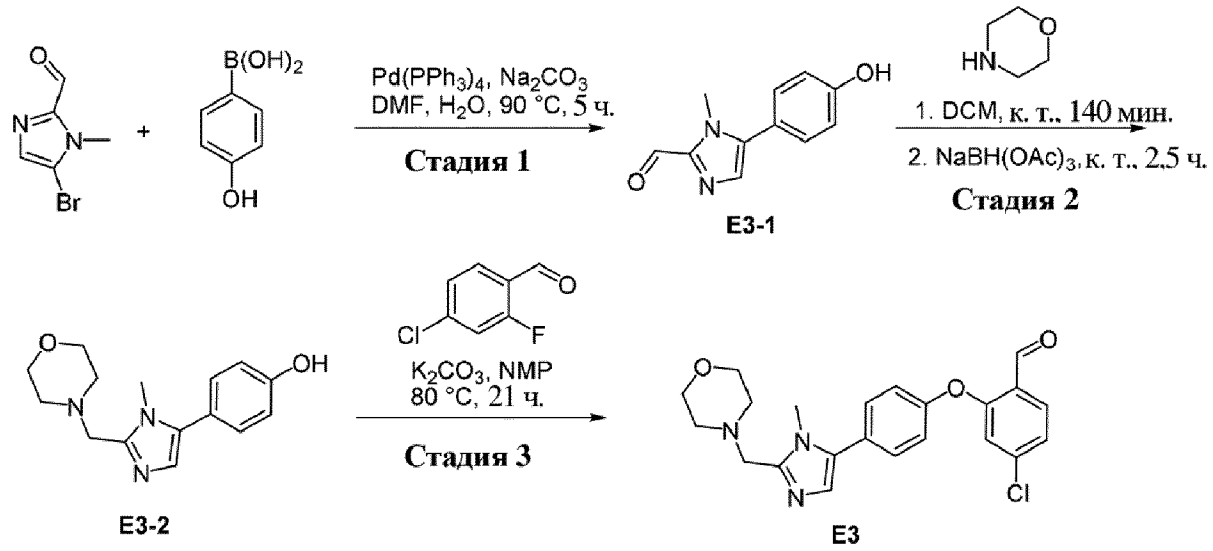
К **E2-1** (10,0 ммоль), (4-гидроксифенил)бороновой кислоте (2,76 г, 20,0 ммоль) и [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладию(II) (0,978 г, 1,50 ммоль) добавляли диоксан (30 мл) и 1 М водн. Na_2CO_3 (30 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при температуре 100°C в атмосфере N_2. Добавляли дополнительную (4-гидроксифенил)бороновую кислоту (1,379 г, 10,0 ммоль) и продолжали перемешивание при 100°C в течение 135 мин. Затем добавляли дополнительные (4-гидроксифенил)бороновую кислоту (1,379 г, 10,0 ммоль) и [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (0,244 г, 0,375 ммоль) и продолжали перемешивание при температуре 100°C в течение 18,75 ч. Добавляли EtOAc (250 мл) и H_2O (50 мл) и смесь фильтровали через Hyflo. Фазы разделяли и органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 40 мл) и солевого раствора (40 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: EtOAc/MeOH/DIEA (95:5:2); элюент B: EtOAc/MeOH/DIEA (85:15:2)) с получением **E2-2** (2,28 г, 8,86 ммоль, выход 89% для 2 стадий) в виде коричневого твердого вещества. Аналитический способ 11; t_R=0,76 минуты; $[M+H]^+$ = 258,1.

Стадия 3. **4-Хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид (E2)**

К **E2-2** (1,029 г, 4 ммоль) и 4-хлор-2-фторбензальдегиду (0,824 г, 5,20 ммоль), растворенному в NMP (20 мл), добавляли K_2CO_3 (1,437 г, 10,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при температуре 80°C и затем разделяли между EtOAc (125 мл) и H_2O (20 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: EtOAc/DIEA (98:2); элюент B: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)) с получением **E2** (1,25 г, 3,16 ммоль, выход 79%) в виде коричневого масла. Аналитический способ 10; t_R=0,79 минуты; $[M+H]^+$ = 396,2.

E9 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для **E2** в примере 7.1, начиная с **E9-4**, с (4-гидроксифенил)бороновой кислотой, и 4-хлор-2-фторбензальдегидом в качестве исходных материалов.

Пример 7.2. 4-Хлор-2-(4-(1-метил-2-(морфолинометил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид (E3)



Стадия 1. **5-(4-Гидроксифенил)-1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегид (E3-1)**

Смесь 5-бром-1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегида (1,890 г, 10 ммоль), (4-гидроксифенил)бороновой кислоты (2,76 г, 20,00 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,578 г, 0,500 ммоль) в DMF (40 мл) и 1 M водн. Na_2CO_3 (30 мл, 30,0 ммоль) перемешивали в течение 5 ч. при температуре 90°C в атмосфере N_2. Смесь фильтровали через HyFlo и фильтрат разделяли между EtOAc (100 мл) и H_2O (50 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **E3-1** (предположительно 10 ммоль) в виде твердого вещества оливкового цвета. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=0,60 минуты; $[M+H]^+$ = 203,1.

Стадия 2. **4-(1-Метил-2-(морфолинометил)-1H-имидазол-5-ил)фенол (E3-2)**

К **E3-1** (2,5 ммоль) добавляли DCM (10 мл) и морфолин (0,431 мл, 5,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 140 мин. при к. т. и затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1060 мг, 5,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при к. т., затем разделяли между EtOAc (70 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (15 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора (5 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **E3-2** (677 мг, 2,477 ммоль, выход 99% для 2 стадий) в виде твердого вещества светло-оливкового цвета. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=0,42 минуты; $[M+H]^+$ = 274,2.

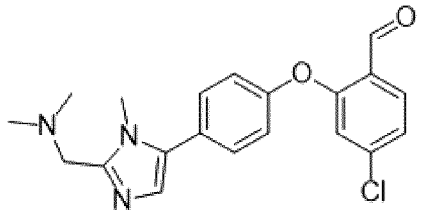
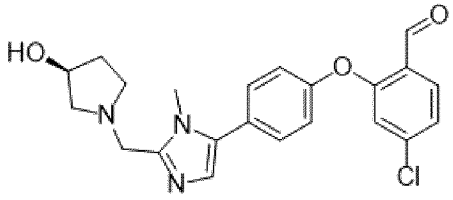
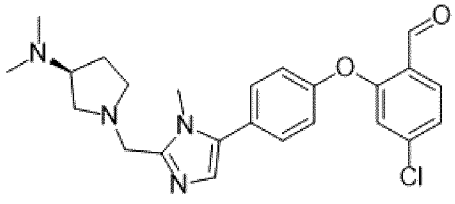
Стадия 3. **4-Хлор-2-(4-(1-метил-2-(морфолинометил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид (E3)**

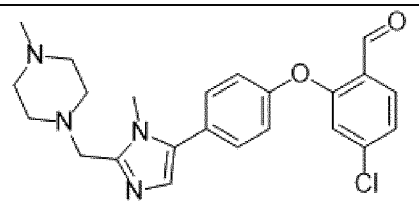
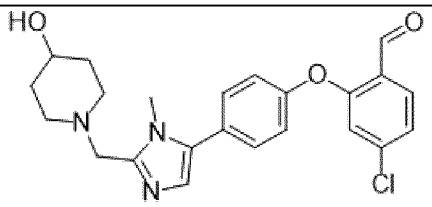
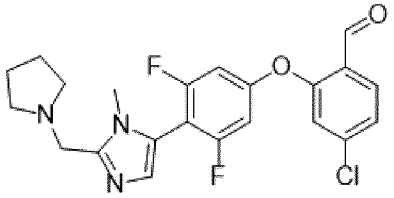
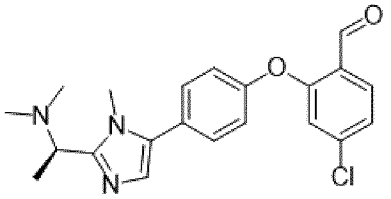
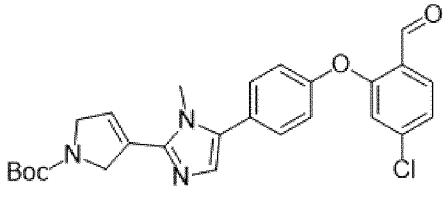
К 4-хлор-2-фторбензальдегиду (550 мг, 3,47 ммоль) и K_2CO_3 (890 мг, 6,44 ммоль) добавляли раствор **E3-2** (677 мг, 2,477 ммоль) в NMP (10 мл). Суспензию перемешивали в течение 21 ч. при температуре 80°C. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (60 мл) и H_2O (15 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и

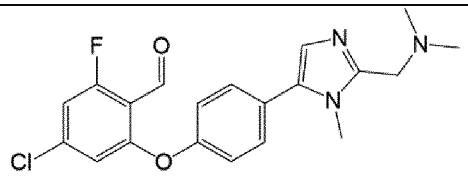
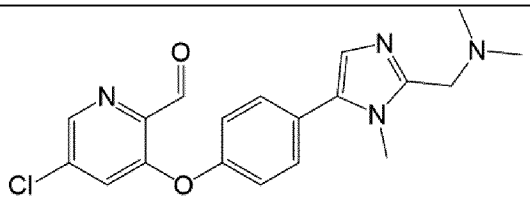
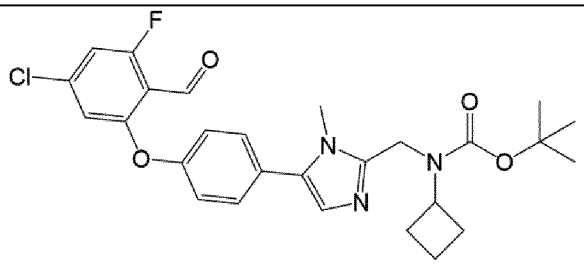
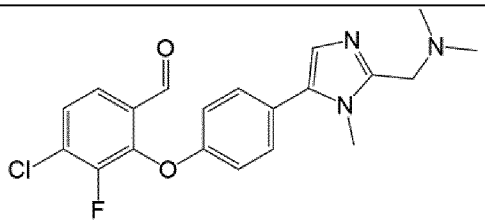
солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: EtOAc/DIEA (98:2); элюент B: EtOAc/MeOH/DIEA (85:15:2)). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **E3** (579 мг, 1,406 ммоль, выход 57%) в виде бежевого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=0,81 минуты; $[M+H]^+$ = 412,1.

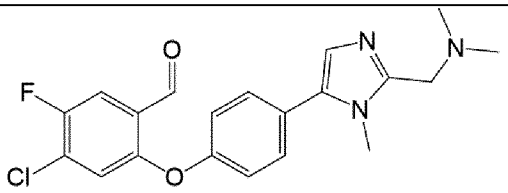
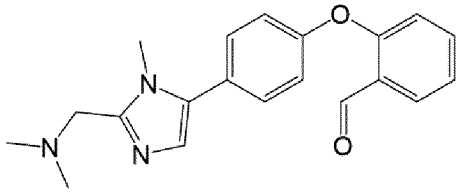
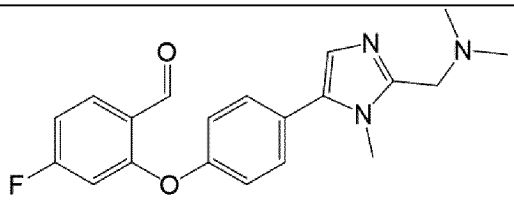
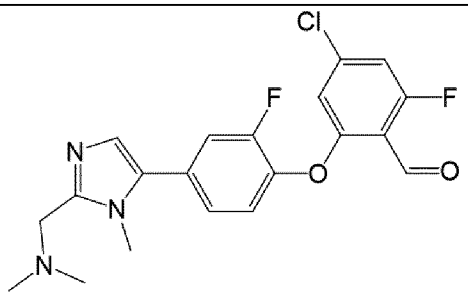
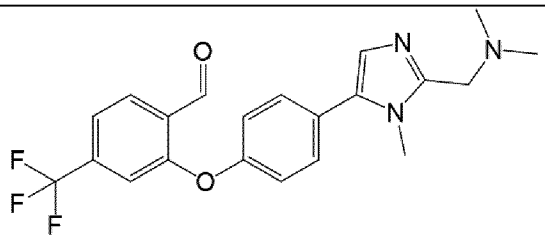
Следующие структурные блоки (BB) в таблице 7 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.1 для структурного элемента **E2**, в примере 7.2 для структурного элемента **E3**, в примере 7.7 для структурного элемента **E12**, в примере 7.10 для структурного элемента **E17** и в примере 7.14 для структурного элемента **E23**.

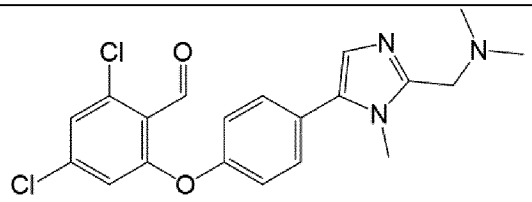
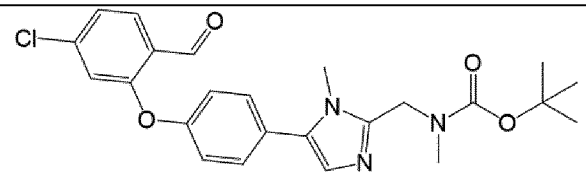
Таблица 7. **Структурный блок F - альдегиды**

№ BB	Структура/Химическое название	Синтез/ LCMS
E1	 4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид	**Пример 7.1-** начиная с диметиламина, 5-бром-1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегида, (4-гидроксифенил)бороновой кислоты и 4-хлор-2-фторбензальдегида или **пример 7.3-** начиная с **E3-1**, диметиламина и 4-хлор-2-фторбензальдегида/ аналитический способ 10 t_R=0,74 минуты $[M+H]^+$ = 370,2
E4	 (S)-4-Хлор-2-(4-(2-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид	**Пример 7.2-** начиная с **E3-1**, (S)-пирролидин-3-ола и 4-хлор-2-фторбензальдегида / аналитический способ 10 t_R=0,71 минуты $[M+H]^+$ = 412,3
E5	 (S)-4-Хлор-2-(4-(2-((3-	**Пример 7.2-** начиная с **E3-1**, (S)-N, N-диметилпирролидин-3-амина и 4-хлор-2-фторбензальдегида / аналитический способ 10 t_R=0,53 минуты $[M+H]^+$ = 439,3

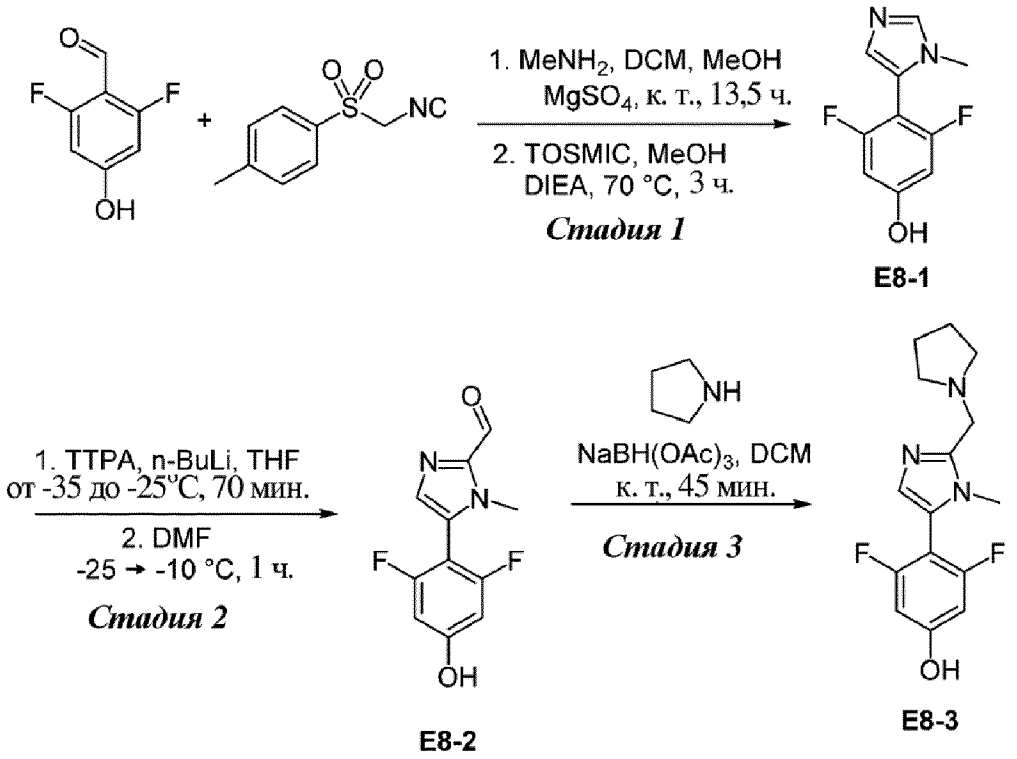
	(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид	
E6	 4-Хлор-2-(4-(1-метил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид	**Пример 7.2-** начиная с **E3-1**, 1-метилпиперазина и 4-хлор-2-фторбензальдегида/ аналитический способ 10 t_R=0,57 минуты $[M+H]^+$ = 425,3
E7	 4-Хлор-2-(4-(2-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид	**Пример 7.2**- начиная с **E3-1**, пиперидин-4-ола и 4-хлор-2-фторбензальдегида/ аналитический способ 10 t_R=0,70 минуты $[M+H]^+$ = 426,2
E8	 4-Хлор-2-(3,5-дифтор-4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид	**Пример 7.2**- начиная с **E8-3** (см. **пример 7.3**) и 4-хлор-2-фторбензальдегида/ аналитический способ 10 t_R=0,82 минуты $[M+H]^+$ = 432,1
E9	 (R)-4-Хлор-2-(4-(2-(1-(диметиламино)этил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид	**Пример 7.1**- начиная с **E9-4** (см. пример 7.4), (4-гидроксифенил)бороновой кислоты и 4-хлор-2-фторбензальдегида/ аналитический способ 5 t_R=1,03 минуты $[M+H]^+$ = 384,3.
E10	 трет-Бутил-3-(5-(4-(5-хлор-2-	**Пример 7.1**- начиная с **E10-4** (см. пример 7.5), (4-бензилфенил)бороновой кислоты и 4-хлор-2-фторбензальдегида/ аналитический способ 10

	формилфенокси)фенил)-1-метил-1Н-имидазол-2-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилат	t_R=1,14 минуты $[M+H]^+$ = 480,2
E13	 4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензальдегид	**Пример 7.7, стадия 3**- начиная с соответствующего фенола и 4-хлор-2,6-дифторбензальдегида (1,2 экв.)
E16	 5-Хлор-3-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)пиколинальдегид	**Пример 7.7, стадия 3**- начиная с соответствующего фенола и 5-хлор-3-фторпиколинальдегида (1,0 экв.)
E18	 *трет*-Бутил-((5-(4-(5-хлор-3-фтор-2-формилфенокси)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)(циклобутил)карбамат	**Пример 7.10**- начиная с циклобутиламина
E20	 4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-3-фторбензальдегид	**Пример 7.7, стадия 3**- начиная с соответствующего фенола и 4-хлор-2,3-дифторбензальдегида

E24	 4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-5-фторбензальдегид	**Пример 7.7, стадия 3**- начиная с соответствующего фенола и 4-хлор-2,5-дифторбензальдегида
E25	 2-(4-(2-((Диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид	**Пример 7.7, стадия 3**- начиная с соответствующего фенола и 2-фторбензальдегида
E28	 2-(4-(2-((Диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-фторбензальдегид	**Пример 7.7, стадия 3**- начиная с соответствующего фенола и 2,4-дифторбензальдегида
E30	 4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-2-фторфенокси)-6-фторбензальдегид	**Пример 7.14, стадии 1-4**- начиная с ((4-(бензилокси)-3-фторфенил)бороновой кислоты
E32	 2-(4-(2-((Диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-(трифторметил)бензальдегид	**Пример 7.7, стадия 3**- начиная с соответствующего фенола и 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегида

E33	 2,4-Дихлор-6-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид	**Пример 7.7, стадия 3**- начиная с соответствующего фенола и 2,4-дихлор-6-фторбензальдегида
E35	 *трет*-Бутил((5-(4-(5-хлор-2-формилфенокси)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)(метил)карбамат	**Пример 7.7, стадия 1 и пример 7.10, стадии 1 и 2**- начиная с **E3-1** и метиламина

Пример 7.3. Синтез 3,5-дифтор-4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенола (E8-3)



Стадия 1. **3,5-Дифтор-4-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенол (E8-1)**

Стадия 1-1. К 2,6-дифтор-4-гидроксибензальдегиду (949 мг, 6,00 ммоль), растворенному в DCM (20 мл), добавляли 2 М метиламин в метаноле (9,00 мл, 18,00 ммоль), затем $MgSO_4$ (4333 мг, 36,0 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 13,5 ч. при к. т. и затем фильтровали. Полученный осадок промывали с помощью DCM (~40 мл) и фильтрат концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением оранжево-коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия 1-2. К TOSMIC (1523 мг, 7,80 ммоль) добавляли раствор осадка из *стадии 1-1* в MeOH (15 мл) и DIEA (3,14 мл, 18,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при температуре 70°C и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: EtOAc/MeOH/DIEA (95:5:2); элюент B: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)) с получением **E8-1** (960 мг, 4,57 ммоль, выход 76%) в виде бежевого твердого вещества. Аналитический способ 11; t_R=0,71 минуты; $[M+H]^+$ = 211,1.

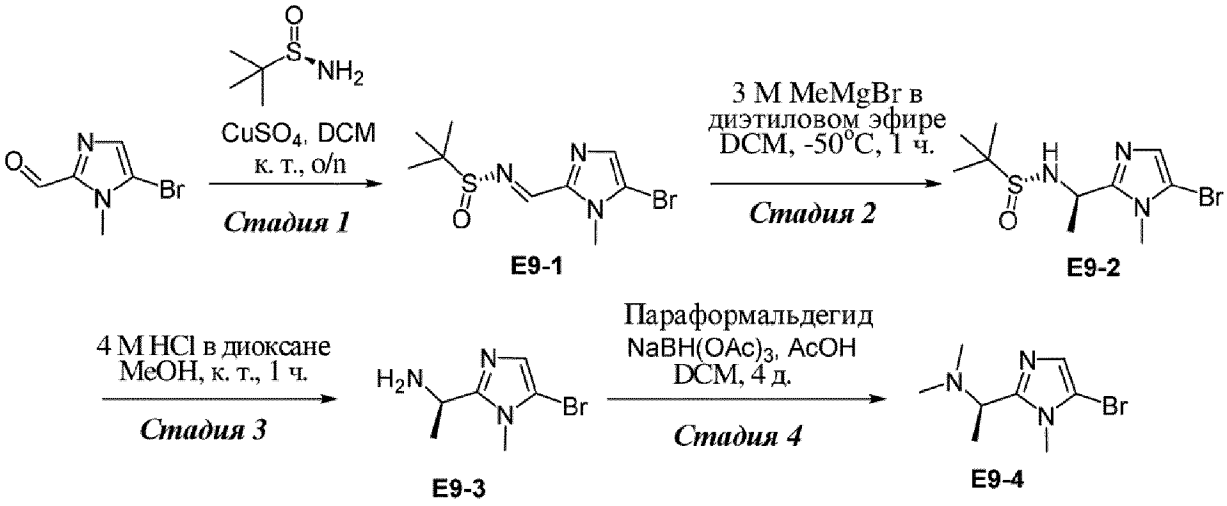
Стадия 2. **5-(2,6-Дифтор-4-гидроксифенил)-1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегид (E8-2)**

К **E8-1** (0,420 г, 2,00 ммоль), растворенному в THF (5 мл) и TTPA (5 мл) (триамиде трис(N, N-тетраметилен)фосфорной кислоты) и охлажденному до -30°C, по каплям добавляли n-BuLi (1,6 M в гексанах) (7,50 мл, 12,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 65 мин. при температуре от -25 до -35°C (образовывалось немного геля во время добавления n-BuLi). Добавляли дополнительные TTPA (1,0 мл) и n-BuLi (1,6 M в гексанах) (1,25 мл, 2,00 ммоль) и продолжали перемешивание при температуре -25°C в течение 5 мин. Затем по каплям добавляли DMF (1,55 мл, 20,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. и затем обеспечивали нагревание до -10°C. Реакционную смесь гасили путем добавления AcOH (0,916 мл, 16,0 ммоль) и разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% $NaHCO_3$ (15 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **E8-2** (~ 2,0 ммоль) в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 11; t_R=1,10 минуты; $[M+H]^+$ = 239,1.

Стадия 3. **3,5-Дифтор-4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенол (E8-3)**

E8-2 (2,0 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и пирролидине (0,331 мл, 4,00 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 5 мин. при к. т. и добавляли $NaBH(OAc)_3$ (0,848 г, 4,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. при к. т. и затем разделяли между EtOAc (40 мл) и 1 M водн. HCl (10 мл). Органическую фазу экстрагировали с помощью 1 M водн. HCl (3 x 10 мл). Объединенные водные фазы подщелачивали до pH=8-9 путем добавления 4 M водн. NaOH и затем промывали с помощью EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **E8-3** (~ 2,0 ммоль) в виде желтого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 11; t_R=0,84 минуты; $[M+H]^+$ = 294,2.

Пример 7.4. Синтез (R)-1-(5-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N, N-диметилэтан-1-амина (E9-4)



Стадия 1. **(R, E)-N-((5-Бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)метилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид (E9-1)**

К 5-бром-1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегиду (3 г, 15,87 ммоль) в безводном DCM (40 мл) добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,116 г, 17,46 ммоль) и безводный сульфат меди (5,07 г, 31,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем фильтровали через слой Celite®, промывая с помощью DCM. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0 □ 100% EtOAc в гептане) с получением **E9-1** (4 г, 13,69 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 5; t_R=0,83 минуты; $[M+H]^+$ = 294,2.

Стадия 2. **(R)-N-((R)-1-(5-Бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (E9-2)**

К раствору **E9-1** (2,7 г, 9,24 ммоль) в безводном DCM (50 мл) при температуре -50°C шприцем добавляли 3 M MeMgBr в диэтиловом эфире (7,08 мл, 21,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре -50°C в течение 1 ч., и затем гасили с помощью насыщ. водн. NH_4Cl. После нагревания до к. т. реакционную смесь разбавляли с помощью насыщ. водн. $NaHCO_3$ (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 60 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением белого твердого вещества. Продукт перекристаллизовывали из EtOAc/гептан с получением **E9-2** (2,03 г, 6,59 ммоль, выход 71%) в виде белого порошка. Аналитический способ 5; t_R=0,68 минуты; $[M+H]^+$ = 310,1.

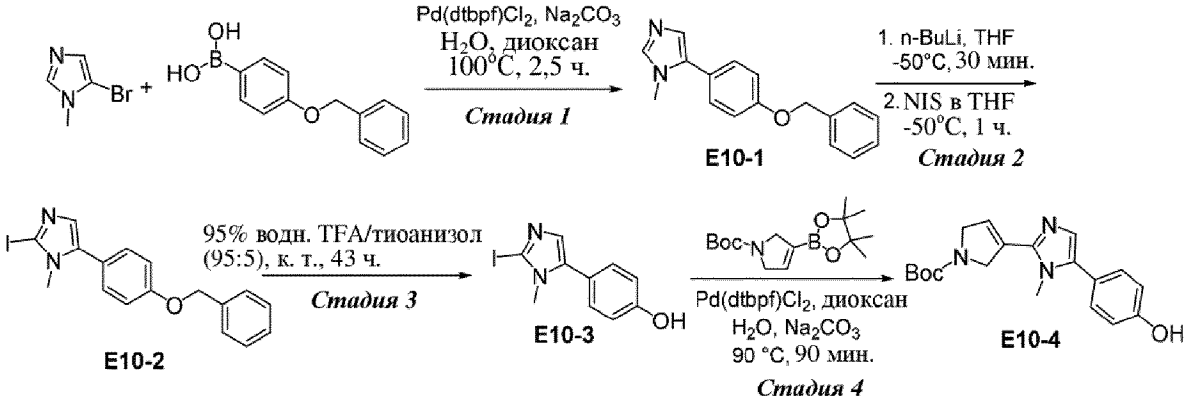
Стадия 3. **Гидрохлорид (R)-1-(5-Бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)этанамина (E9-3)**

К суспензии **E9-2** (2,02 г, 6,55 ммоль) в безводном MeOH (10 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (6,55 мл, 26,2 ммоль). Полученная смесь становилась прозрачной и ее перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли диэтиловый эфир (100 мл), что приводило к образованию осадка. Осадок собирали путем фильтрации с получением **E9-3** (~ 6,55 ммоль) в виде белого порошка. Неочищенный материал применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5; t_R=0,51 минуты; $[M+H]^+$ = 203,9.

Стадия 4. **(R)-1-(5-Бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N, N-диметилэтанамин (E9-4)**

К **E9-3** (6,55 ммоль) добавляли безводный DCM (50 мл), параформальдегид (1,967 г, 65,5 ммоль), $NaBH(OAc)_3$ (3,47 г, 16,38 ммоль) и AcOH (5 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение двух дней. Добавляли дополнительный $NaBH(OAc)_3$, (1600 мг, 7,55 ммоль) и параформальдегид (600 мг, 20,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем гасили с помощью 2 н. водн. Na_2CO_3 (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 100 мл). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **E9-4** (1,46 г, 3,14 ммоль, выход 48% для 2 стадий) в виде желтого масла. Неочищенный материал применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5; t_R=0,66 минуты; $[M+H]^+$ = 233,9.

Пример 7.5. Синтез трет-бутил-3-(5-(4-гидроксифенил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (E10-4)



Стадия 1. **5-(4-(Бензилокси)фенил)-1-метил-1H-имидазол (E10-1)**

К (4-(бензилокси)фенил)бороновой кислоте (2,281 г, 10,00 ммоль), 5-бром-1-метил-1H-имидазолу (1,610 г, 10,00 ммоль) и [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен] дихлорпалладию(II) (0,326 г, 0,500 ммоль) добавляли диоксан (25 мл) и 1 M водн. Na_2CO_3 (25 мл, 25,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при температуре 100°C в атмосфере N_2 и затем разделяли между EtOAc (200 мл) и H_2O (20 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 25 мл) и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: EtOAc/DIEA (98:2); элюент B: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)) с получением **E10-1** (1,173 г, 4,44 ммоль, выход 44%). Аналитический способ 10; t_R=0,75 минуты; $[M+H]^+$ = 265,2.

Стадия 2. **5-(4-(Бензилокси)фенил)-2-йод-1-метил-1H-имидазол (E10-2)**

К **E10-1** (538 мг, 2,035 ммоль), растворенному в THF (50 мл), охлажденному до -50°C и в атмосфере N_2, по каплям добавляли 1,6 M n-BuLi в гексане (1,781 мл, 2,85 ммоль) в течение 10 мин. при температуре -50°C. После 20 мин. перемешивания при температуре -50°C по каплям добавляли дополнительный 1,6 M n-BuLi в гексане (0,509 мл, 0,814 ммоль)

в течение 5 мин. Коричневая суспензия превращалась в красный раствор. После перемешивания в течение 10 мин. при температуре -50°C по каплям добавляли N-йодсукцинимид (641 мг, 2,85 ммоль) в THF (5 мл) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при температуре -50°C и затем гасили путем добавления H_2O (10 мл). THF удаляли *in vacuo* и полученный осадок разделяли между EtOAc (80 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 5 мл). Объединенные водные фазы промывали с помощью EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора (15 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: гептан/DIEA (98:2); элюент B: EtOAc/DIEA (98:2)) с получением **E10-2** (372 мг, 0,953 ммоль, выход 47%) в виде бежевого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=1,12 минуты; $[M+H]^+$ = 391,0.

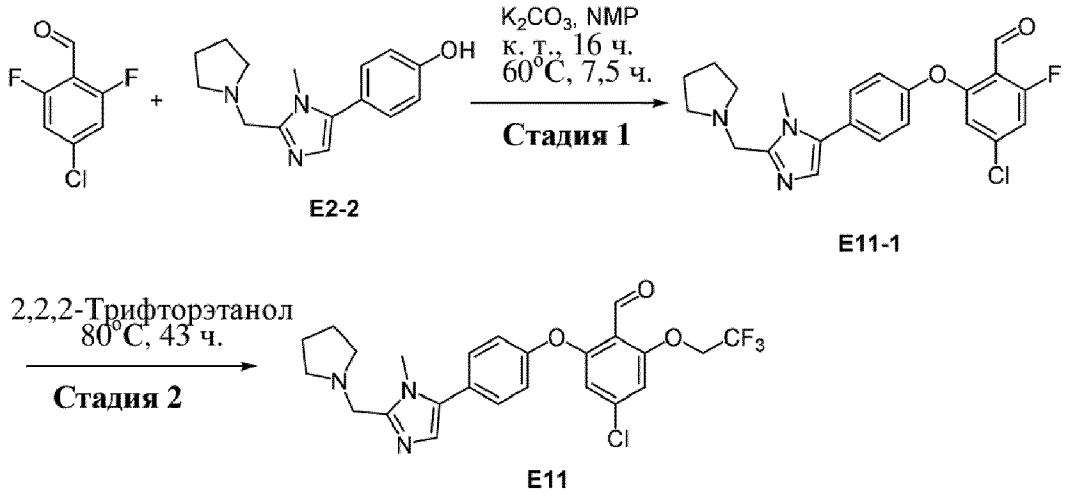
Стадия 3. **4-(2-Йод-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенол (E10-3)**

E10-2 (405,3 мг, 1,039 ммоль) растворяли в 95% водн. TFA/тиоанизол (95:5) (20 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 43 ч. при к. т., и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Полученный осадок разделяли между EtOAc (70 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный осадок очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: гептан/DIEA (98:2); элюент B1: EtOAc/DIEA; элюент B2: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)) с получением **E10-3** (165 мг, 0,55 ммоль, выход 53%). Аналитический способ 10; t_R=0,55 минуты; $[M-H]^-$ = 299,0.

Стадия 4. **трет-Бутил-3-(5-(4-гидроксифенил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (E10-4)**

К **E10-3** (450 мг, 1,50 ммоль; из нескольких партий) трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилату (531 мг, 1,800 ммоль) и [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладию(II) (48,9 мг, 0,075 ммоль) добавляли диоксан (8 мл) и 1 M водн. Na_2CO_3 (4,50 мл, 4,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали в N_2-атмосфере в течение 90 мин. при температуре 90°C и затем разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **E10-4** (~1,50 ммоль) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=0,72 минуты; $[M+H]^+$ = 342,2.

Пример 7.6. Синтез 4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегида (E11)



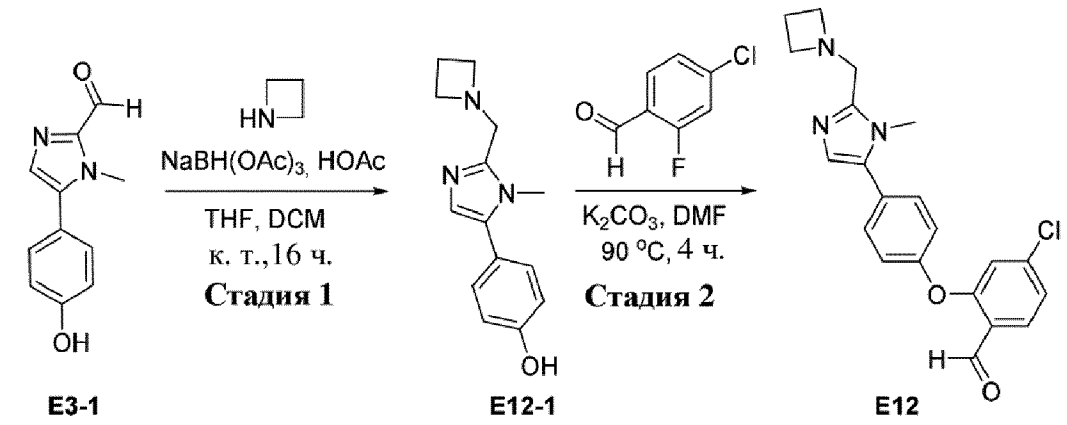
Стадия 1. **4-Хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид (E11-1)**

К 4-хлор-2,6-дифторбензальдегиду (88 мг, 0,50 ммоль), **E2-2** (129 мг, 0,500 ммоль) и K_2CO_3 (207 мг, 1,500 ммоль) добавляли NMP (2,5 мл) и полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и затем при температуре 60°C в течение 7,5 ч. Раствор, содержащий **E11-1**, переносили на следующую стадию.

Стадия 2. **4-Хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-(2,2,2-трифтор-этокси)-бензальдегид (E11)**

2,2,2-Трифторэтанол (0,044 мл, 0,600 ммоль) добавляли к раствору, содержащему **E11-1**, и полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 22 ч. Добавляли дополнительный 2,2,2-трифторэтанол (0,044 мл, 0,600 ммоль) и продолжали перемешивание при температуре 80°C в течение 21 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: EtOAc/DIEA (98:2); элюент B: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)) с получением **E11** (165 мг, 0,334 ммоль, выход 67% для 2 стадий). Аналитический способ 10; t_R=0,87 минуты; $[M+H]^+$ = 494,2.

Пример 7.7. Синтез 2-(4-(2-(азетидин-1-илметил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензальдегида (E12)



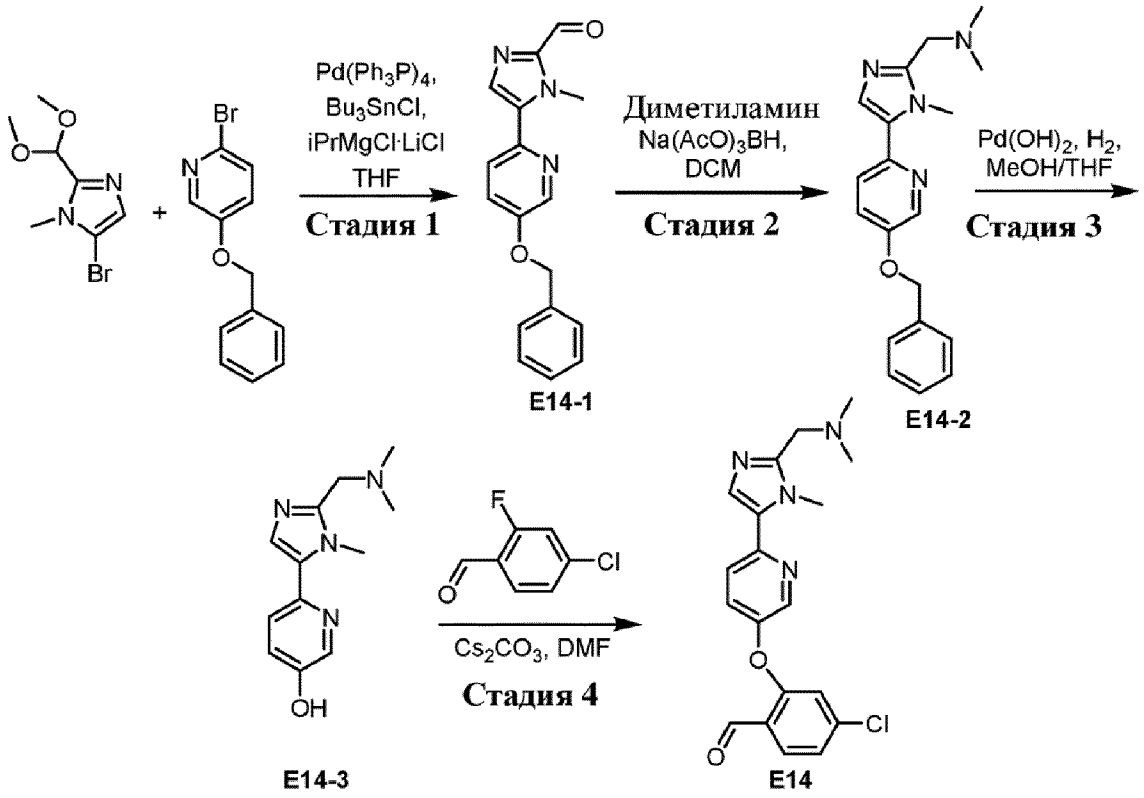
Стадия 1. **4-(2-(Азетидин-1-илметил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенол (E12-1)**

К раствору **E3-1** (500 мг, 2,47 ммоль) в THF (25 мл) добавляли азетидин (0,33 мл, 4,95 ммоль) и уксусную кислоту (0,42 мл, 7,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем одной частью добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,15 г, 5,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, гасили с помощью MeOH и концентрировали. Неочищенный продукт поглощали в 20% IPA в DCM и один раз промывали с помощью насыщенного бикарбоната натрия. Затем водную фазу экстрагировали снова с помощью 20% IPA в DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **E12-1** после высушивания в виде пены (602 мг, количественный выход). Материал переносили на следующую стадию без очистки. Аналитический способ 5; t_R=0,77 минуты; MS $[M+H]^+$ = 244,2.

Стадия 2. **2-(4-(2-(Азетидин-1-илметил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензальдегид (E12)**

В круглодонную колбу помещали **E12-1** (171 мг, 0,70 ммоль) и калий карбонат (486 мг, 3,51 моль) в *N, N*-диметилформамиде (3,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре и затем добавляли 4-хлор-2-фторбензальдегид (123 мг, 3,51 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2,5 ч. при температуре 90°C с применением масляной бани, охлажденной до комнатной температуры, разбавляли с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x). Объединенные органические фазы промывали с помощью полунасыщенного раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, осуществляя элюирование с помощью дихлорметан/метанол с получением **E12** (150 мг, 56%). Аналитический способ 5; t_R=0,99 минуты $[M+H]^+$ = 382,2.

Пример 7.8. Синтез 4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензальдегида (E14)



Стадия 1. **5-(5-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбальдегид (E14-1)**

К смеси 5-бром-2-(диметоксиметил)-1-метил-1*H*-имидазола (6,2 г, 26,4 ммоль) в THF (80 мл) при температуре -78°C в атмосфере азота добавляли комплекс *i*-PrMgCl и LiCl (1,3 M в THF, 24,35 мл, 31,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. при температуре -78°C (мутная смесь). Затем добавляли Bu_3SnCl (8,15 мл, 29,0 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 15 мин. при температуре -78°C (прозрачный раствор) и к. т. в течение 1 ч. (прозрачный раствор). Добавляли 5-(бензилокси)-2-бромпиридин (8,36 г, 31,6 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (3,05 г, 2,64 ммоль) и полученную смесь разбавляли с помощью 50 мл диоксана, продували с помощью азота три раза и нагревали в обратном холодильнике при температуре 105°C в течение 2-3 дней.

После охлаждения до к. т. реакционную смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат гасили при температуре 0°C с помощью 0,5 н. HCl (50 мл) и органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли EtOAc с выделением продукта. Объединенные органические фазы промывали с помощью воды, солевого раствора и высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (300 г), осуществляя элюирование с помощью 10% MeOH/DCM. Фракции, содержащие требуемое соединение, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. К осадку добавляли 50 мл THF, 2,5 мл воды и 25 мл 6 н. HCl. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, нагревали при температуре 80°C в течение 6 ч., охлаждали, нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл).

Объединенные органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем на 300 г, осуществляя элюирование с помощью 50-90% EtOAc/гептан) с получением **E14-1** (5,8 г, 95%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,75 (s, 1H), 8,50 (d, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,84 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (dd, *J*=8,8, 3,0 Гц, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20 (s, 3H).

Стадия 2. **1-(5-(5-(Бензилокси)пиридин-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)-*N, N*-диметилметанамин (E14-2)**

Смесь **E14-1** (4,35 г, 14,83 ммоль) и диметиламина (2 М в THF, 44,5 мл, 89 ммоль) в DCM (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем несколькими частями добавляли $NaBH(OAc)_3$ (9,43 г, 44,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем гасили с помощью 0,5 мл AcOH и 1 мл воды. Фазы разделяли и органическую фазу промывали с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ и воды, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем на 330 г, осуществляя элюирование с помощью ~20-50% MeOH/DCM) с получением **E14-2** (5 г, 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,63 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,16 (s, 6H).

Стадия 3. **6-(2-((Диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ол (E14-3)**

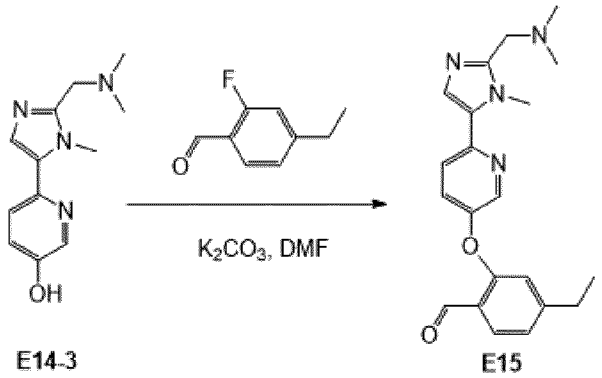
К раствору 1-(5-(5-(бензилокси)пиридин-2-ил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)-*N, N*-диметилметанамина (**E14-2**, 4,4 г, 13,65 ммоль) в MeOH (60 мл) и THF (20 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (10% на углероде, 0,575 г, 4,09 ммоль) и полученную смесь продували с помощью водорода три раза, и перемешивали в атмосфере водорода с применением баллона в течение 4 часов. После того, как посредством LCMS наблюдали полное расходование исходного материала, реакционную смесь продували с помощью азота, фильтровали через Celite® и слой Celite® промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали и высушивали в условиях высокого вакуума с получением **E14-3** (2,0 г, чистота ~80%) и 1,53 г (чистота ~85%) **14-3**, который применяли на следующей стадии без очистки; ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,49 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,21 (dd, *J*=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,16 (s, 6H).

Стадия 4. **4-Хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензальдегид (E14)**

Колбу, содержащую **E14-3** (1 г, 4,31 ммоль), 4-хлор-2-фторбензальдегид (0,887 г, 5,60 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,824 г, 5,60 ммоль), DMF (5 мл), продували с помощью азота три раза и нагревали при температуре 60°C в течение 16 ч. Как только наблюдали полное расходование исходного материала и образование продукта (LCMS показывала продукт при t_R=0,92 мин.), реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного масла. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-колонки с

обращенной фазой (осуществляя элюирование 5-80% вода/ACN с 0,1% NH_4OH). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (2 x 50 мл), воды, солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта **E14** (1,04 г, 2,80 ммоль, 65%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,55 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 7,89 (d, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,80 (d, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,70 (dd, *J*=8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,42 (dd, *J*=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,17 (s, 6H).

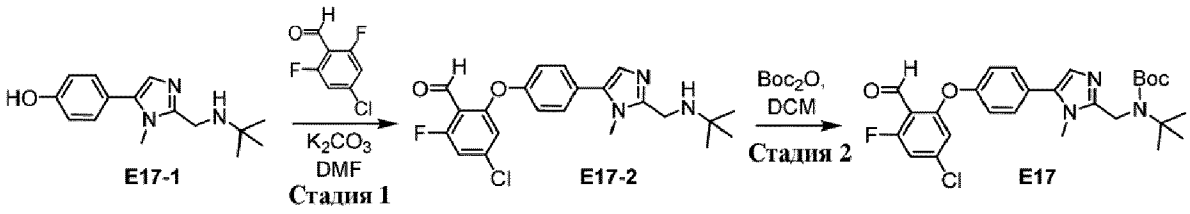
Пример 7.9. Синтез 2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-этилбензальдегида (E15)



E14-3 E15

К смеси **E14-3** (456 мг, 1,972 ммоль) и 4-этил-2-фторбензальдегида (300 мг, 1,972 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (2180 мг, 15,77 ммоль). Полученную смесь нагревали и перемешивали при температуре 90°C в атмосфере азота в течение >5 ч. или дольше с обеспечением прохождения реакции до ее завершения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью 15 мл воды и экстрагировали с помощью 2 x 15 мл EtOAc. Объединенные органические фазы промывали с помощью 3 x 10 мл воды и 2 x 15 мл 1,0 н. раствора водного HCl. Водные фазы объединяли и повышали основность с помощью 1 М раствора K_2CO_3 с получением мутной смеси. Затем водную фазу экстрагировали с помощью 2 x 20 мл EtOAc, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (колонка на 330 г, осуществляя элюирование с помощью 10% MeOH/DCM) с получением **E15** в виде желтого масла (300 мг, 41,9%).

Пример 7.10. Синтез *трет*-бутил-((5-(4-(5-хлор-3-фтор-2-формилфенокси)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)карбамата (E17)



E17-1 E17-2 E17

4-(2-((*трет*-Бутиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенол (**E17-1**) получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.7, стадии 1 для структурного блока E12, начиная с соответствующего альдегида и *трет*-бутиламина.

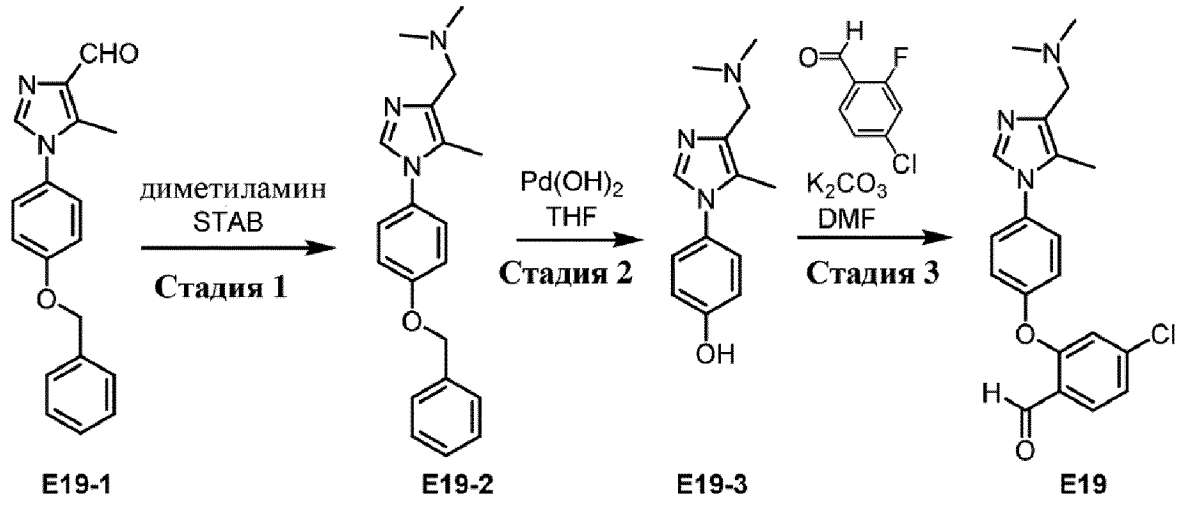
Стадия 1. **2-(4-(2-((*трет*-Бутиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензальдегид (E17-2)**

Указанное в заголовке соединение **E17-2** получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.7, стадии 2 для структурного блока E12, начиная с 4-(2-((*трет*-бутиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенола (**E17-1**) и 1,2 экв. 4-хлор-2,6-дифторбензальдегида.

Стадия 2. ***трет*-Бутил((5-(4-(5-хлор-3-фтор-2-формилфенокси)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)карбамат (E17)**

К раствору **E17-2** (1,27 г, 3,05 ммоль) в DCM (20 мл) одной частью добавляли Boc_2O (1 г, 4,58 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем добавляли другие 0,5 экв. Boc_2O с обеспечением полного превращения исходного материала в продукт. Реакционную смесь затем гасили с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **E17** в виде светло-желтой пены (1,5 г, 95%). Неочищенный продукт был достаточной чистоты для применения на следующей стадии без очистки.

Пример 7.11. Синтез 4-хлор-2-(4-(4-((диметиламино)метил)-5-метил-1*H*-имидазол-1-ил)фенокси)бензальдегида (E19)



Стадия 1. **1-(1-(4-(Бензилокси)фенил)-5-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*, *N*-диметилметанамин E19-2**

Указанное в заголовке соединение **E19-2** получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.7, стадии 2 для структурного блока E12, начиная с **E19-1** и с применением THF в качестве растворителя.

Стадия 2. **4-(4-((Диметиламино)метил)-5-метил-1*H*-имидазол-1-ил)фенол B11-3**

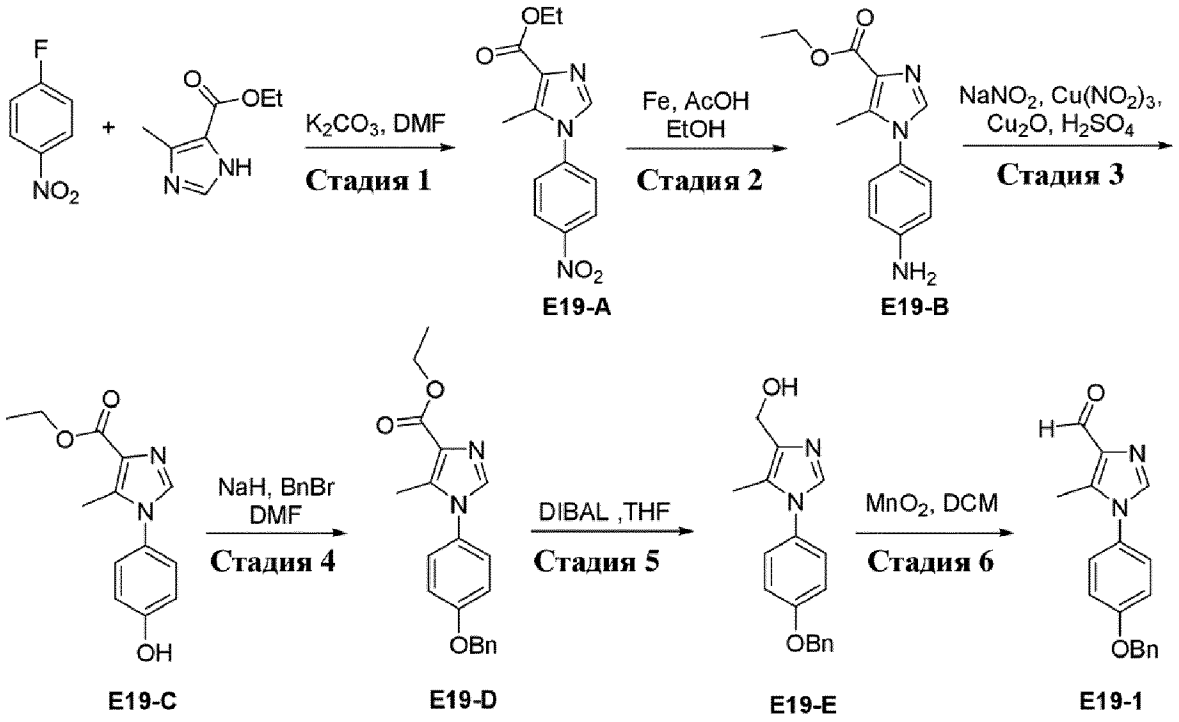
В круглодонную колбу, содержащую **E19-2** (1,45 г, 4,51 ммоль) и THF (12 мл), и MeOH (12 мл), добавляли катализатор Pearlman ($Pd(OH)_2$, 290 мг, 2,07 ммоль) и полученную

смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч. Реакционную смесь продували с помощью азота, фильтровали через слой Celite® и концентрировали с получением **E19-3**(1,02 г, 98%) после высушивания. Продукт был достаточной чистоты для перенесения на следующую стадию без очистки.

Стадия 3. **4-Хлор-2-(4-(4-((диметиламино)метил)-5-метил-1*H*-имидазол-1-ил)фенокси)бензальдегид (E19)**

Указанное в заголовке соединение **E19** получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.7, стадии 2 для структурного блока E12, начиная с **E19-3**.

Пример 7.12. Синтез 1-(4-(бензилокси)фенил)-5-метил-1*H*-имидазол-4-карбальдегида (E19-1)



Стадия 1. **Этил-5-метил-1-(4-нитрофенил)-1*H*-имидазол-4-карбоксилат (E19-A)**

В круглодонную колбу, содержащую 1-фтор-4-нитробензол (100 г, 0,71 моль) и этил-4-метил-1*H*-имидазол-5-карбоксилат (101 г, 0,71 моль) в DMF (800 мл), добавляли карбонат калия (392 г, 2,84 ммоль) и полученную смесь нагревали до 100°C, и перемешивали в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т. и выливали в ледяную баню с получением взвеси. Смесь фильтровали и осадок на фильтре высушивали в условиях высокого вакуума с получением **E19-A** в виде бледно-желтого твердого вещества (170 г, 87%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,42 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (d, *J*=6,8 Гц, 2H), 4,27 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,30 (t, *J*=7,2 Гц, 2H).

Стадия 2. **Этил-1-(4-аминофенил)-5-метил-1*H*-имидазол-4-карбоксилат (E19-B)**

К охлажденной смеси **B19-A** (85 г, 0,31 моль) в этаноле (700 мл) и в ледяной бане добавляли уксусную кислоту (200 мл), затем порошок железа (69 г, 1,24 моль). Затем ледяную баню удаляли и полученную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч., и затем

обеспечивали охлаждение до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разделяли между DCM и водой. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **E19-B** в виде смолистого материала (55 г, 73%), который применяли на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,56 (s, 1H), 7,02 (d, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,75 (d, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,20 (bs, 2H), 4,38 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,41 (t, *J*=7,2 Гц, 2H).

Стадия 3. **Этил-1-(4-гидроксифенил)-5-метил-1*H*-имидазол-4-карбоксилат (E19-C)**

К охлажденной смеси **E19-B** (25 г, 0,10 моль) в воде (2 л) и в ледяной бане добавляли серную кислоту (35%, 100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. до добавления $NaNO_2$ (14 г, 0,23 моль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение еще 10 мин. и добавляли мочевину (6,13 г, 0,10 моль). Затем обеспечивали нагревание смеси до к. т. и добавляли водный раствор $Cu(NO_3)_2$ (370 г, 1,53 моль, 0,5M), затем Cu_2O в виде твердого вещества (7,3 г, 0,05 моль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. и затем гасили с помощью водного аммиака и несколько раз экстрагировали с помощью 10% метанола в DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **E19-C** в виде грязно-белого твердого вещества (16 г, 64%). Неочищенное соединение применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. **Этил-1-(4-(бензилокси)фенил)-5-метил-1*H*-имидазол-4-карбоксилат (E19-D)**

К ледяной суспензии NaH (2,85 г, 71,4 ммоль) в DMF (75 мл) добавляли раствор **E19-C** (16 г, 65 ммоль) в DMF (75 мл) и обеспечивали нагревание полученной смеси до к. т., и затем перемешивали в течение 1 ч. до добавления бензилбромида (13,3 г, 78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. В течение >2 ч., гасили с помощью ледяной воды и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (осуществляя элюирование с помощью 40% EtOAc в эфире) с получением **E19-D** в виде бледно-желтого твердого вещества (8 г, 37%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,50 (s, 1H), 7,48-7,36 (m, 5H), 7,18 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,08 (d, *J*=8,8 Гц, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,39 (q, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,42 (t, *J*=7,2 Гц, 2H).

Стадия 5. **(1-(4-(Бензилокси)фенил)-5-метил-1*H*-имидазол-4-ил)метанол (E19-E)**

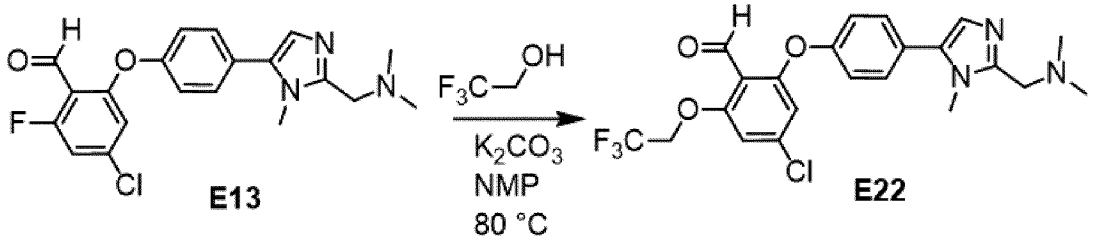
К охлажденному раствору **B19-D** (10 г, 30 ммоль) в THF (150 мл) и в ледяной бане добавляли DIBAL-H (1M в толуоле, 98 мл, 98 ммоль) и полученную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 2 ч., и затем гасили с помощью воды (21 мл) и 15% водного раствора NaOH (6 мл). Затем реакционную смесь постепенно нагревали до к. т., перемешивали в течение 15 мин., фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

получением **E19-E** после высушивания в виде грязно-белого твердого вещества (8 г, 91%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7,41 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,36-7,30 (m, 3H), 7,14 (dd, J_1=2,0 Гц, J_2=6,8 Гц, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,70 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,34 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2,09 (s, 3H).

Стадия 6. **1-(4-(Бензилокси)фенил)-5-метил-1*H*-имидазол-4-карбальдегид (E19-1)**

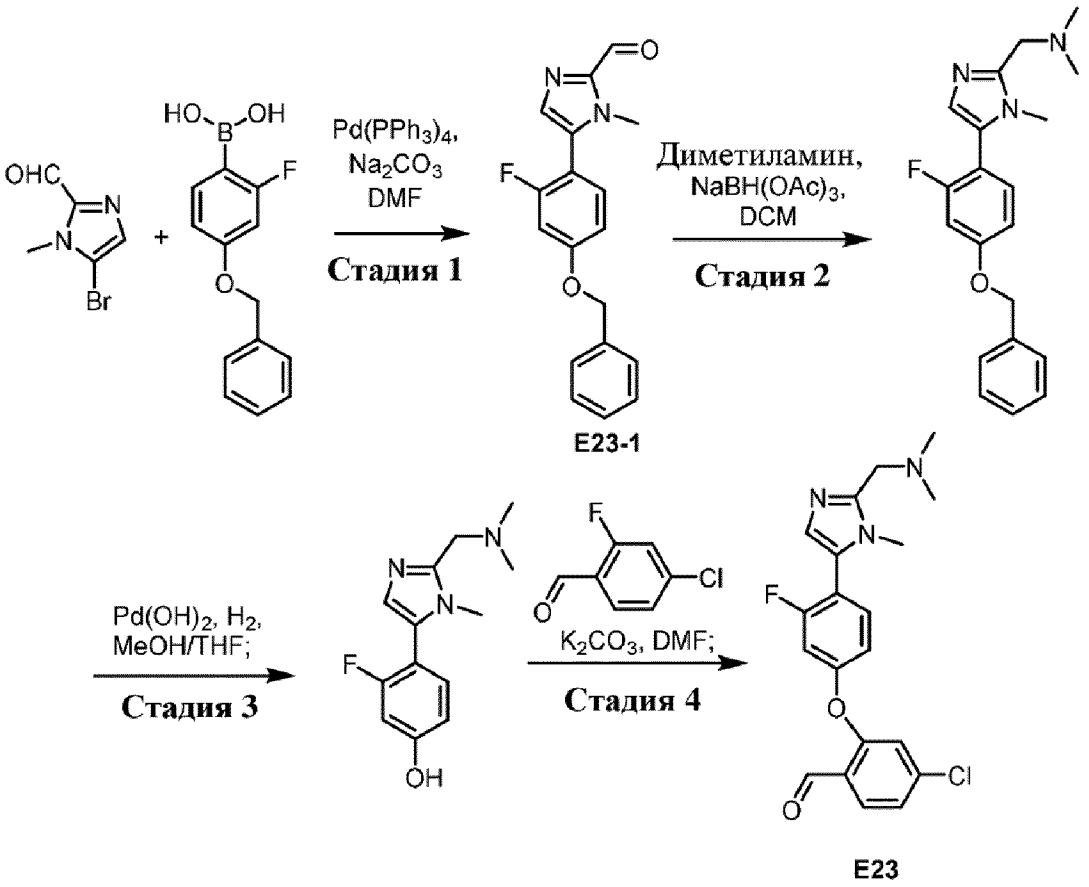
К раствору оксалилхлорида (4,7 мл, 54 ммоль) в CH_2Cl_2 (80 мл), охлажденному до -78°C, по каплям добавляли DMSO (7,7 мл, 108 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 10 мин. до добавления по каплям раствора **E19-E** (8 г, 27 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 10 мин. и затем по каплям добавляли Et_3N (23 мл, 162 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т., перемешивали в течение >3 ч., разбавляли с помощью воды и дважды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали с применением HPLC-системы Grace prep (осуществляя элюирование с помощью 0-100% петролейный эфир/EtOAc) с получением **E19-1** после концентрирования чистых фракций при пониженном давлении в виде грязно-белого твердого вещества (4 г, 50%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 9,88 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,49-7,35 (m, 7H), 7,19 (d, J=6,8 Гц, 2H), 5,19 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Пример 7.13. Синтез 4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегида (E22)



К смеси **E13** ((1,64 г, 3,81 ммоль) и карбоната калия (2,63 г, 19,03 ммоль) в NMP (10 мл) одной частью добавляли 2,2,2-трифторэтанол (1,25 мл, 17,29 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в атмосфере N_2 в течение ночи, охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc (150 мл). Органическую фазу промывали с помощью H_2O (1 x 100 мл, 1 x 75 мл), насыщенного водного $NaHCO_3$ (50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением темно-оранжевого масла. Неочищенное масло очищали посредством флэш-колонки (осуществляя элюирование с помощью 10% MeOH:90%DCM с 1% TEA) с получением **E22** после концентрирования чистых фракций в виде желтовато-коричневого масла (1,02 г, 1,96 ммоль, 51,6%).

Пример 7.14. Синтез 4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-3-фторфенокси)бензальдегида (E23)



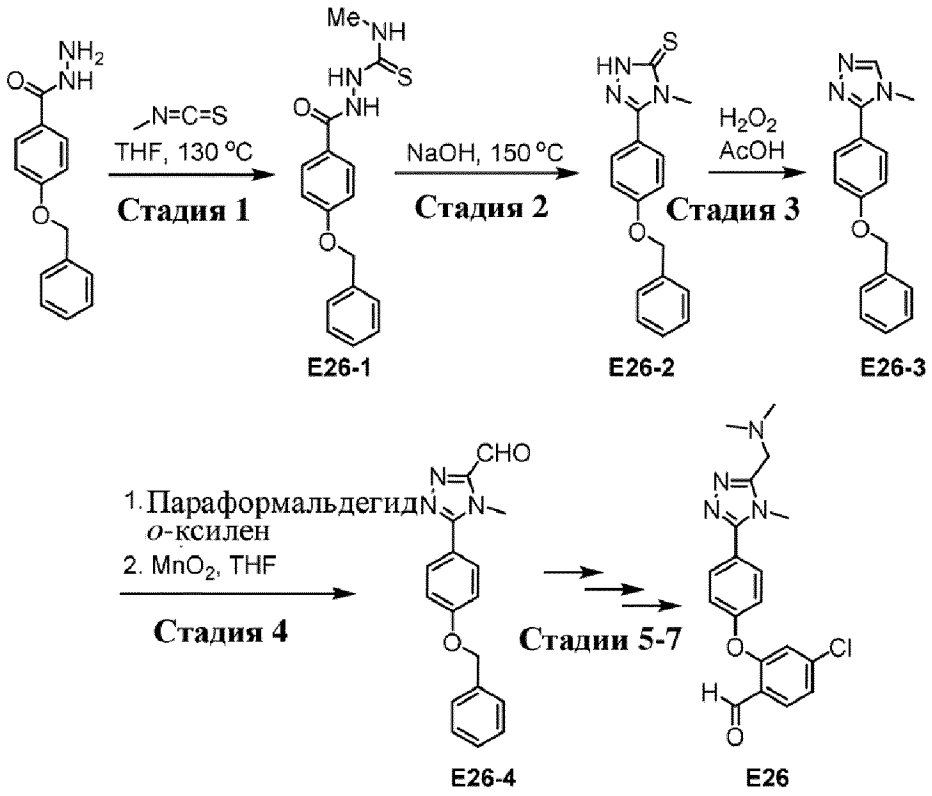
Стадия 1. **5-(4-(Бензилокси)-2-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбальдегид (E23-1)**

Указанное в заголовке соединение **E23-1** получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.7, стадии 1 для структурного блока E12, начиная с 5-бром-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбальдегида и (4-(бензилокси)-2-фторфенил)бороновой кислоты.

Стадии 2-4. **4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-3-фторфенокси)бензальдегид (E23)**

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.8, стадиях 2-4 для структурного блока B14, начиная с **E23-1**.

Пример 7.15. Синтез 4-хлор-2-(4-(5-((диметиламино)метил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенокси)бензальдегида (E26)



Стадия 1. **2-(4-(Бензилокси)бензоил)-*N*-метилгидразинкарботиоамид (E26-1)**

Во флакон для микроволновой обработки, содержащий 4-(бензилокси)бензогидразид (556 мг, 2,30 ммоль), добавляли THF и изотиоцианатомэтан (185 мг, 2,52 ммоль). Перед нагреванием до 130°C в микроволновой печи в течение 10 мин полученную смесь осторожно нагревали с помощью технического фена с получением прозрачной жидкости. Полученную белую взвесь охлаждали до к. т., фильтровали и промывали с помощью EtOAc с получением **E26-1** после высушивания в виде белого твердого вещества (656 мг, 91%). Продукт переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 2. **5-(4-(Бензилокси)фенил)-4-метил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тион (E26-2)**

Во флакон для микроволновой обработки, содержащий **E26-1** (656 мг, 2,08 ммоль), добавляли раствор NaOH (2 М, 9,26 мл, 18,51 ммоль). Полученную смесь закупоривали, нагревали до 150°C в микроволновой печи в течение 5 мин., охлаждали до к. т., нейтрализовали с помощью AcOH и экстрагировали три раза с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **E26-2** в виде неочищенного продукта (600 мг, 97%). Продукт переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 3. **3-(4-(Бензилокси)фенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол (E26-3)**

К охлажденной смеси **E26-2** (600 мг, 2,02 ммоль) в DCM (4 мл) и в ледяной бане по каплям добавляли раствор пероксида водорода (35%, 0,393 мл, 4,48 ммоль) и уксусной кислоты (3 мл, 52,5 ммоль). Затем полученную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в

течение ночи. Реакционную смесь охлаждали с применением ледяной бани и по каплям добавляли NaOH (2 М) до тех пор, пока pH не будет составлять ~10, с получением двухфазного слоя. Отделенную водную фазу дважды экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (осуществляя элюирование с помощью 0-10% DCM/MeOH) с получением **E26-3** после концентрирования чистых фракций (433 мг, 81%).

Стадия 4. **5-(4-(Бензилокси)фенил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-карбальдегид (E26-4)**

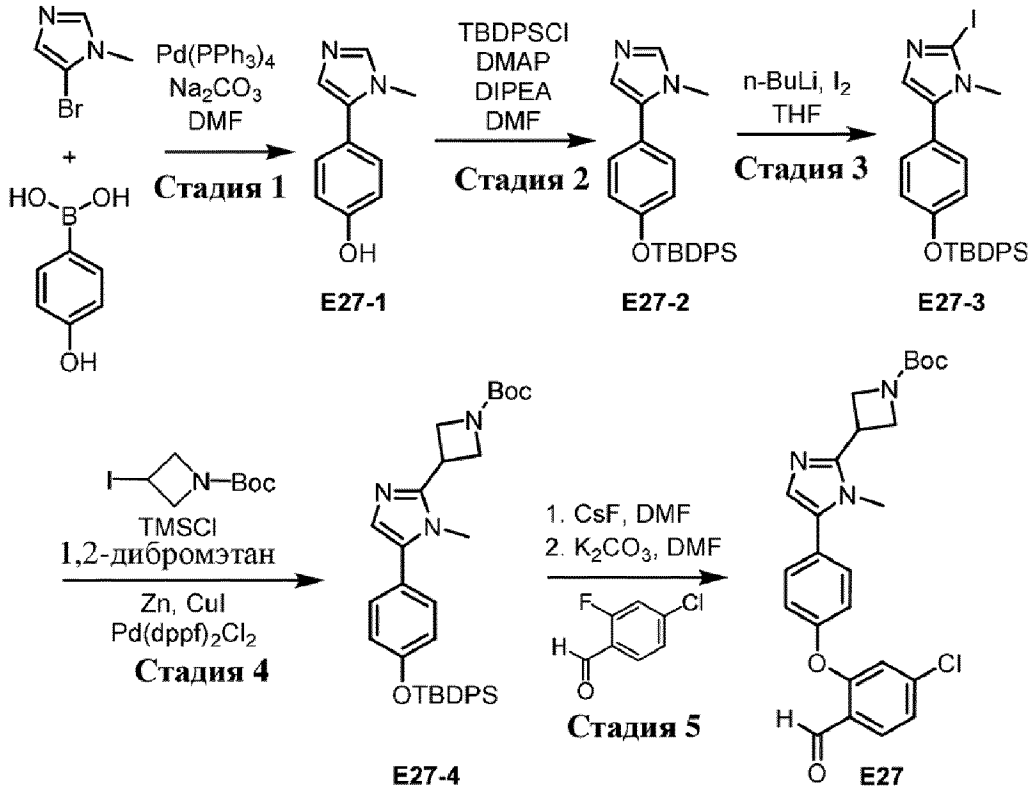
Стадия 4-1. К смеси **E26-3** (433 мг, 1,63 ммоль) в *о*-ксилоле (2 мл) добавляли параформальдегид (250 мг, 8,32 ммоль) при к. т. Реакционную смесь нагревали до 125°C в течение 3 ч. Полученную взвесь охлаждали до к. т., поглощали в DCM, фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт растирали в порошок с MeOH, фильтровали и высушивали с получением промежуточного соединения, представляющего собой спирт, в виде белого твердого вещества (447 мг, 93%).

Стадия 4-2. К смеси спирта из *стадии 4-1* (447 мг, 1,51 ммоль) в THF (6 мл) добавляли диоксид марганца (1,49 г, 171 ммоль) при к. т. Перед фильтрацией через слой Celite® полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и фильтрат концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (осуществляя элюирование с помощью 0-60% DCM/ACN) с получением **E26-4** после концентрирования чистых фракций (98 мг, 20%) при пониженном давлении.

Стадии 5-7. **4-Хлор-2-(4-(5-((диметиламино)метил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенокси)бензальдегид (E26)**

Указанное в заголовке соединение **E26** получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.8, *стадиях* 2-4 для структурного блока B14, из **E26-4**.

Пример 7.16. Синтез *трет*-бутил-3-(5-(4-(5-хлор-2-формилфенокси)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (E27)



Стадия 1. **4-(1-Метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенол (E27-1)**

Указанное в заголовке соединение **E27-1** получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.7, стадии 1 для структурного блока E12, начиная с (4-гидроксифенил)бороновой кислоты и 5-бром-1-метил-1*H*-имидазола.

Стадия 2. **5-(4-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол (E27-2)**

К раствору **E27-1** (3 г, 17,22 ммоль) в DMF (34,4 мл) добавляли DMAP (0,526 г, 4,31 ммоль) и основание Хюнига (DIPEA, 9,02 мл, 51,7 ммоль), затем *трет*-бутилдифенилсилилхлорид (5,31 мл, 20,67 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи и затем разбавляли с помощью EtOAc и полунасыщенного раствора бикарбоната натрия и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (2 x). Объединенные органические фазы промывали с помощью полунасыщенного водного раствора раствора бикарбоната натрия (2 x), воды (2 x) и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование примеси сначала с помощью 100% ацетона, затем 0-10% MeOH в DCM/MeOH) с получением **E27-2** (2 г, 4,85 ммоль, 28,1%) после концентрирования чистых фракций при пониженном давлении.

Стадия 3. **5-(4-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)фенил)-2-йод-1-метил-1*H*-имидазол (E27-3)**

К раствору **E27-2** (1,85 г, 4,48 ммоль) в THF (44,8 мл) по каплям добавляли *н*-бутиллитий (2,152 мл, 5,38 ммоль) при температуре 0°C с получением темной смеси. После

перемешивания в течение 30 мин. при температуре 0°C реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли йод (1,423 г, 5,60 ммоль) в THF (5 мл) . Полученную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 ч., гасили путем добавления воды и концентрировали с удалением основной массы THF. Добавляли EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью водного тиосульфата натрия и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. С помощью очистки посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-100% EtOAc/гептан) получали **E27-3** (1,98 г, 3,68 ммоль, 82%)

Стадия 4. ***трет*-Бутил-3-(5-(4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат E27-4**

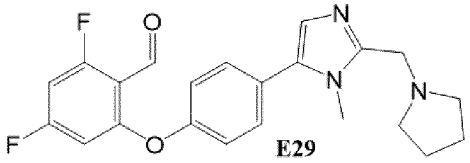
К суспензии порошка цинка (1,821 г, 27,9 ммоль) в DMA (8 мл) добавляли TMSCl (0,237 мл, 1,857 ммоль) и 1,2-дибромэтан (0,160 мл, 1,857 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли *трет*-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилат (2,58 мл, 14,86 ммоль) в виде раствора в DMA (4 мл) и реакционную смесь нагревали до 35°C, перемешивая в течение 1 ч. К смеси **E27-3** (1 г, 1,857 ммоль), $Pd(dppf)_2$ (0,152 г, 0,186 ммоль) и йодида меди(I) (0,071 г, 0,371 ммоль) в DMA (8 мл) в атмосфере азота добавляли смесь цинката и полученную смесь перемешивали при температуре 85°C в течение 2 ч. и затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и H_2O. Органическую фазу промывали с помощью H_2O (x 3) и объединенные водные фазы экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью DCM/MeOH, 0-10%) с получением требуемого продукта, содержащего немного примесей. Материал снова очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (колонка с силикагелем; гептан/EtOAc 0-100%) с получением **E27-4** после концентрирования чистых фракций (220 мг, 0,387 ммоль, 20,9%).

Стадия 5. ***трет*-Бутил-3-(5-(4-(5-хлор-2-формилфенокси)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (E27)**

К смеси **E27-4** (137 мг, 0,241 ммоль) и 4-хлор-2-фторбензальдегида (42 мг, 0,265 ммоль) в DMF (2,4 мл) добавляли фторид цезия (55 мг, 0,362 ммоль) и карбонат калия (50 мг, 0,362 ммоль) при к. т. Затем полученную смесь нагревали до 90°C в течение ночи, охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат поглощали в EtOAc и промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия (x 2) и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт объединяли с другой партией материала (всего 0,417 ммоль) и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-60% DCM/ACN) с получением **E27** после концентрирования чистых фракций при пониженном давлении (110 мг, 56%).

Пример 7.17. Синтез 2,4-дифтор-6-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1*H*-

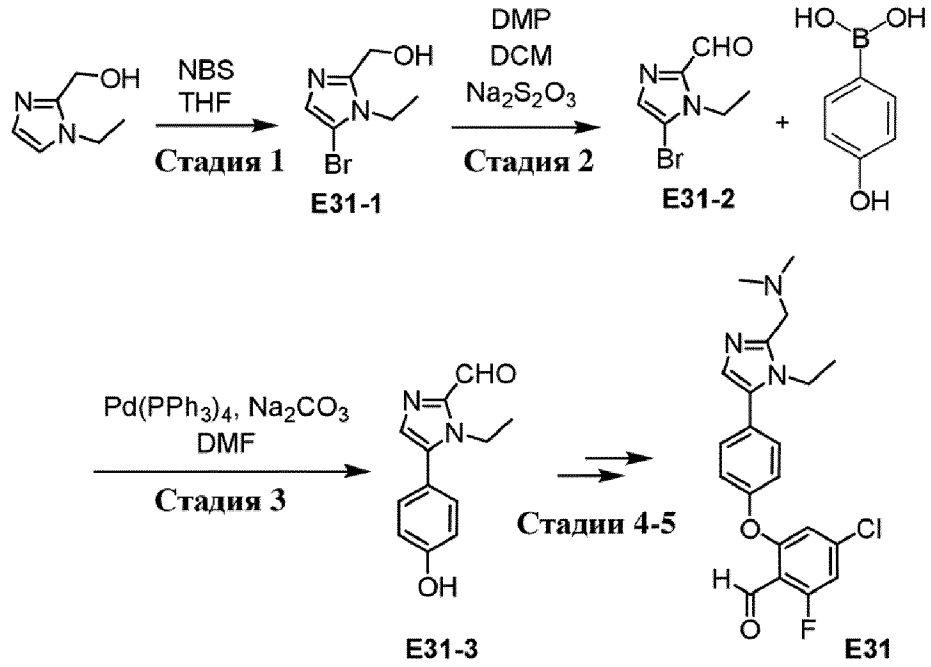
имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегида (E29)



E29

Указанное в заголовке соединение **E29** получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.7, стадии 2 для структурного блока **E12**, начиная с соответствующего фенола и 2 эквивалентов 2,4,6-трифторбензальдегида. После обработки и очистки **E29** выделяли в виде смеси региоизомеров 1:1, содержащей как требуемый продукт **E29**, так и 2,6-дифтор-4-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид.

Пример 7.18. Синтез 4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензальдегида (E31)



Стадия 1. **(5-Бром-1-этил-1*H*-имидазол-2-ил)метанол E31-1)**

К смеси (1-этил-1*H*-имидазол-2-ил)метанола (4 г, 31,7 ммоль) в THF (85 мл), охлажденной до -20°C (сухой лед в 30% MeOH в воде), частями добавляли NBS (5,44 г, 30,6 ммоль) в течение 30 мин. и полученную смесь перемешивали при температуре -20°C и медленно нагревали до 0-5°C в течение 4,5 ч. Охлаждающую баню удаляли. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и гасили с помощью 60 мл насыщенного водн. бикарбоната натрия при к. т., и продолжали перемешивание в течение 30 мин. Смесь концентрировали с удалением большей части THF и затем экстрагировали с помощью EtOAc (x 3). Объединенные органические фазы промывали с помощью насыщенного водн.$NaHCO_3$, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества, которое растирали в порошок с EtOAc, фильтровали и промывали с помощью небольшого количества EtOAc с получением **E31-1**

после высушивания в виде белого твердого вещества. Из фильтрата получали дополнительный продукт. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-100% DCM/ACN) с получением другой партии продукта (всего 2,5 г продукта, 39%)

Стадия 2. **5-Бром-1-этил-1*H*-имидазол-2-карбальдегид (E31-2)**

К смеси **E31-1** (2,18 г, 10,63 ммоль) в DCM (42 мл), охлажденной в ледяной бане, несколькими частями добавляли перйодат Десса-Мартина (9,02 г, 21,26 ммоль) в течение 10 мин. и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин., и затем постепенно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водн. тиосульфата натрия (27,6 ммоль) и бикарбоната натрия (52,1 ммоль) с получением смолистой смеси, суспендированной в слегка основном растворе. Смесь фильтровали, тщательно промывали с помощью DCM с получением двухфазного фильтрата. Отделенную водную фазу три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-35% EtOAc/Гептан) с получением **E31-2** после концентрирования чистых фракций при пониженном давлении в виде кристаллического твердого вещества (1,97 г, 91%).

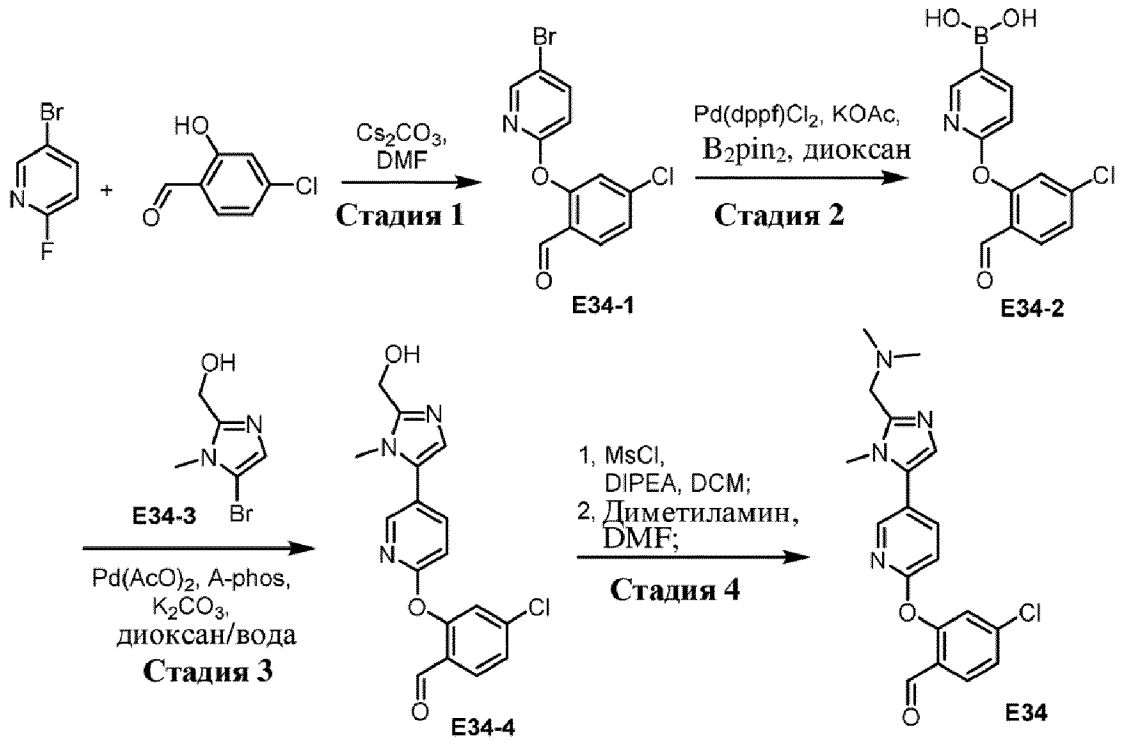
Стадия 3. **1-Этил-5-(4-гидроксифенил)-1*H*-имидазол-2-карбальдегид (E31-3)**

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.7, *стадии* 1 для структурного блока E12, начиная с **E31-2** и (4-гидроксифенил)бороновой кислоты.

Стадии 4-5. **4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензальдегид (E31)**

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.7, стадиях 1 и 2 для структурного блока E12, начиная с **E31-3**.

Пример 7.19. Синтез 4-хлор-2-((5-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)бензальдегида (E34)



Стадия 1. **2-((5-Бромпиридин-2-ил)окси)-4-хлорбензальдегид E34-1**

К смеси 4-хлор-2-гидроксибензальдегида (5 г, 31,9 ммоль), карбоната цезия (10,41 г, 31,9 ммоль) и DMF (30 мл) в толстостенном стеклянном сосуде добавляли 5-бром-2-фторпиридин (6,74 г, 38,3 ммоль) при к. т. Полученную смесь затем продували с помощью азота, герметично запечатывали и нагревали при температуре 110°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-20% ацетон/гептан) с получением **E34-1** (7,6 г, чистота 85%, 65%) после концентрирования чистых фракций при пониженном давлении.

Стадия 2. **(6-(5-Хлор-2-формилфенокси)пиридин-3-ил)бороновая кислота E34-2**

Смесь бис(пинаколато)дибора (5,41 г, 21,31 ммоль), **E34-1** (3,33 г, 10,65 ммоль), Pd(dppf)Cl_2, (0,870 г, 1,07 ммоль) и KOAc (2,091 г, 21,31 ммоль) в сухом диоксане (30 мл) продували с помощью азота три раза. Полученную смесь нагревали при температуре 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота и затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (C18, осуществляя элюирование с помощью 20-70% MeCN/вода, 0,1% NH_4OH) с получением **E34-2** после концентрирования чистых фракций при пониженном давлении в виде бороновой кислоты (1,22 г, 41%).

(5-Бром-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метанол E34-3

К раствору 5-бром-1-метил-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (2 г, 10,58 ммоль) в MeOH (30 мл), охлажденному в ледяной бане, несколькими частями добавляли борогидрид натрия (0,801 г, 21,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 60 мин. и затем гасили с помощью воды и MeOH при температуре 0°C и концентрировали *in vacuo* до сухого состояния. Полученный осадок очищали посредством флэш-

хроматографии (осуществляя элюирование с помощью 0-40% DCM/MeOH) с получением **E34-3** после концентрирования чистых фракций при пониженном давлении (2 г, количественный выход).

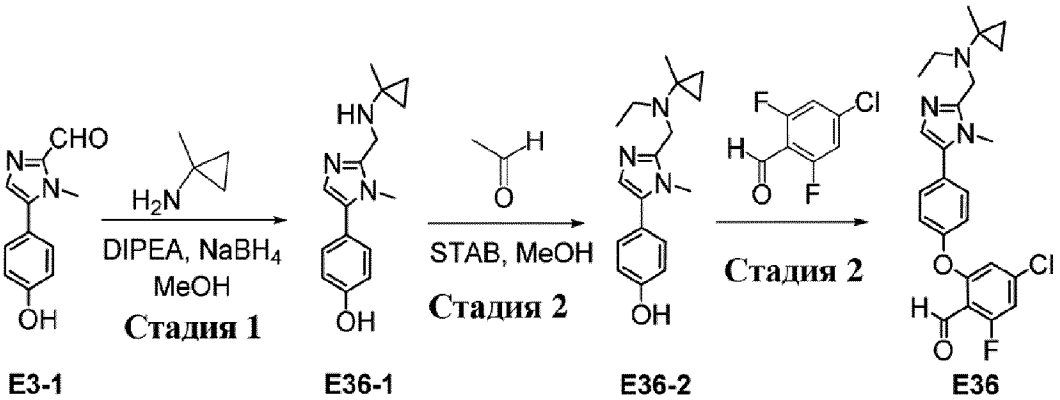
Стадия 3. **4-Хлор-2-((5-(2-(гидроксиметил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)бензальдегид E34-4**

К смеси во флаконе для микроволновой обработки, содержащей **E34-3** (0,392 г, 2,054 ммоль), **E34-2** (0,38 г, 1,370 ммоль) и диоксан (6 мл) и которую продували с помощью азота, добавляли предварительно смешанный раствор $Pd(OAc)_2$ (0,031 г, 0,137 ммоль) и (4-(*N, N*-диметиламино)фенил)ди-*трет*-бутилфосфина (APhos, 0,087 г, 0,329 ммоль) в 2 мл диоксана (продували с помощью азота), затем карбонат калия (1,2 М водный раствор, 3,42 мл, 4,11 ммоль). Полученную смесь продували с помощью азота три раза и нагревали при температуре 120°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 50-100% MeCN/вода, 0,1% NH_4OH) с получением **E34-4** после концентрирования чистых фракций при пониженном давлении (120 мг, 26%).

Стадия 4. **4-Хлор-2-((5-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)бензальдегид E34**

К раствору **E34-4** (110 мг, 0,320 ммоль) и DIPEA (0,140 мл, 0,800 ммоль) в безводном DCM (3 мл) при температуре 0°C добавляли метансульфонилхлорид (0,037 мл, 0,480 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли диметиламин (130 мг, 1,600 ммоль) в DMF (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и затем непосредственно очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью MeCN/вода, 0,1% NH_4OH) с получением **E34** после концентрирования чистых фракций (50 мг, 42%).

Пример 7.20. Синтез 4-хлор-2-(4-(2-((этил(1-метилциклопропил)амино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензальдегида (E36)



E3-1 **E36-1** **E36-2** **E36**

Стадия 1. **4-(1-Метил-2-(((1-метилциклопропил)амино)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенол E36-1**

К смеси **E3-1** (500 мг, 2,47 ммоль), 1-метилциклопропанамина (266 мг, 2,47 ммоль), в MeOH (30 мл) добавляли DIPEA (0,864 мл, 4,95 ммоль). Полученную смесь перемешивали

при к. т. в течение 2 ч. и затем охлаждали с применением ледяной бани. Небольшими частями добавляли $NaBH_4$ (131 мг, 3,46 ммоль) и реакционную смесь нагревали до к. т., перемешивая в течение 1 ч., и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт поглощали в воду и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Отделенную органическую фазу промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества. Твердое вещество поглощали в ACN/вода 1:1 и затем подвергали сублимационному высушиванию с получением **E36-1** в виде бежевого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (570 мг, 90%).

Стадия 2. **4-(2-((Этил(1-метилциклопропил)амино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенол (E36-2)**

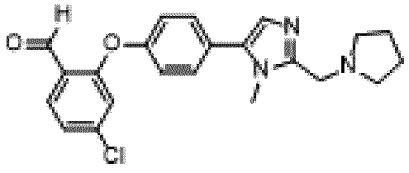
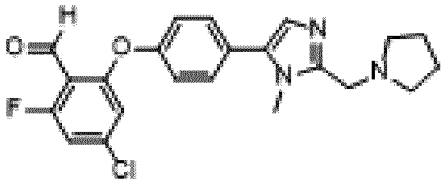
Смесь ацетальдегида (924 мг, 20,98 ммоль) и **E36-1** (270 мг, 1,049 ммоль) в безводном MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,6 г, 7,34 ммоль) и продолжали перемешивание в течение дополнительного 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и добавляли EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали с помощью воды (2 x 50 мл), солевого раствора (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **E36-2** (0,30 г, выход 100%), которое переносили на следующую стадию без очистки.

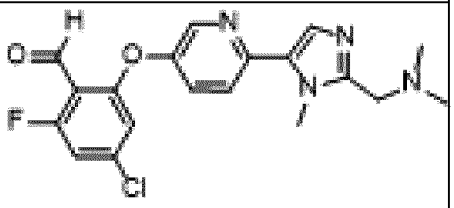
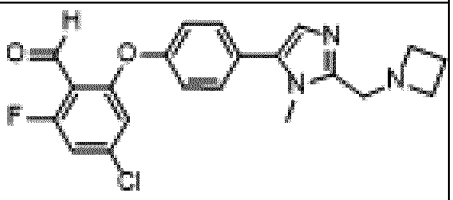
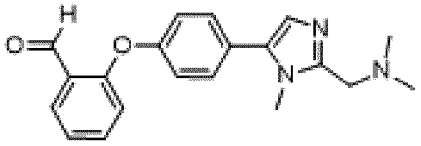
Стадия 3. **4-Хлор-2-(4-(2-((этил(1-метилциклопропил)амино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензальдегид (E36)**

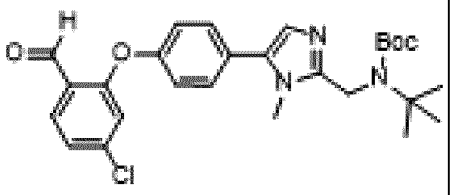
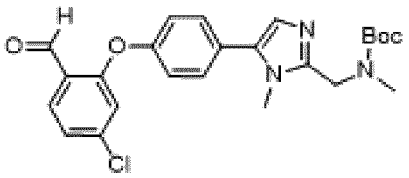
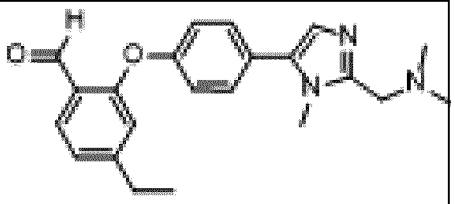
Указанное в заголовке соединение **E36** получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 7.7, стадии 2 для структурного блока E12, начиная с **E36-2** и 4-хлор-2,6-дифторбензальдегида.

Следующие промежуточные соединения в **таблице 7A** получали в соответствии с процедурой, описанной процедурах в данном документе выше, с применением подходящих исходных материалов, если не указано иное.

Таблица 7A.

№ BB	Структура/Химическое название
E37	 4-Хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид
E38	 4-Хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-6-фторбензальдегид

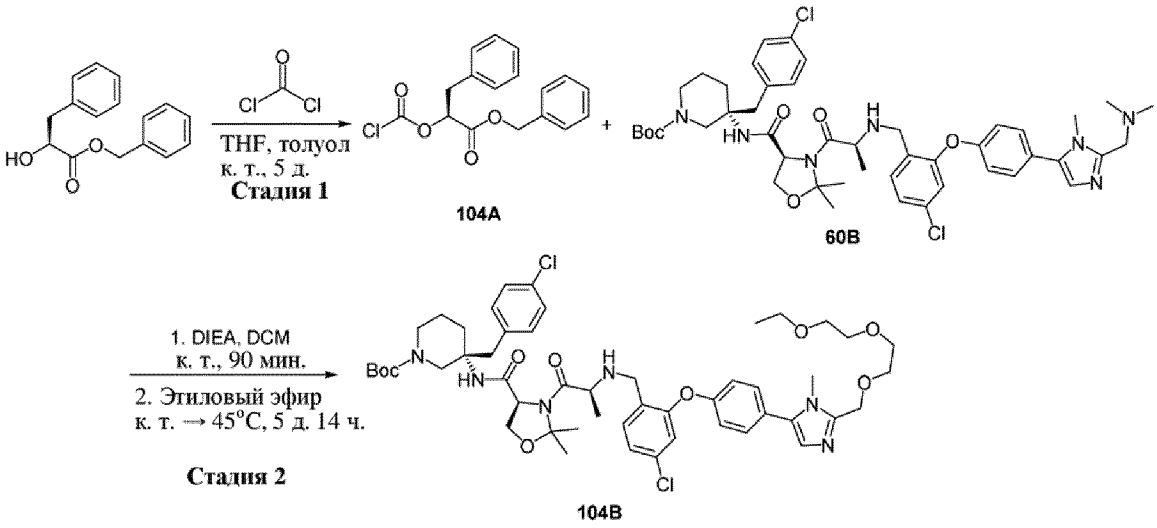
№ BB	Структура/Химическое название
E39	 4-Хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-6-фторбензальдегид
E40	 2-(4-(2-(Азетидин-1-илметил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензальдегид
E41	 2-(4-(2-((Диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензальдегид

№ BB	Структура/Химическое название
E42	 *трет*-Бутил((5-(4-(5-хлор-2-формилфенокси)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)карбамат
E43	 *трет*-Бутил-((5-(4-(5-хлор-2-формилфенокси)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)(метил)карбамат
E43	 2-(4-(2-((Диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-этилбензальдегид

ПРИМЕР 8. НЕКЛАССИФИЦИРОВАННЫЕ СТРУКТУРНЫЕ БЛОКИ И СОЕДИНЕНИЯ

Экспериментальные процедуры, описанные в данном документе ниже в примерах 8 и 9, можно применять для синтеза линейных и соответствующих циклических пептидов. Линейные пептиды можно собирать на твердой фазе и в растворе. Структурные блоки, применяемые для синтеза, обобщены в **примерах 1-7** в данном документе выше и в **примере 8** ниже.

Пример 8.1. Синтез трет-бутил-(R)-3-((S)-3-((4-хлор-2-(4-(2-((2-(2-этоксиэтокси)этокси)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-L-аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)-пиперидин-1-карбоксилат-трифторацетата (104B)



Стадия 1. **(S)-Бензил-2-((хлоркарбонил)окси)-3-фенилпропаноат (104A)**

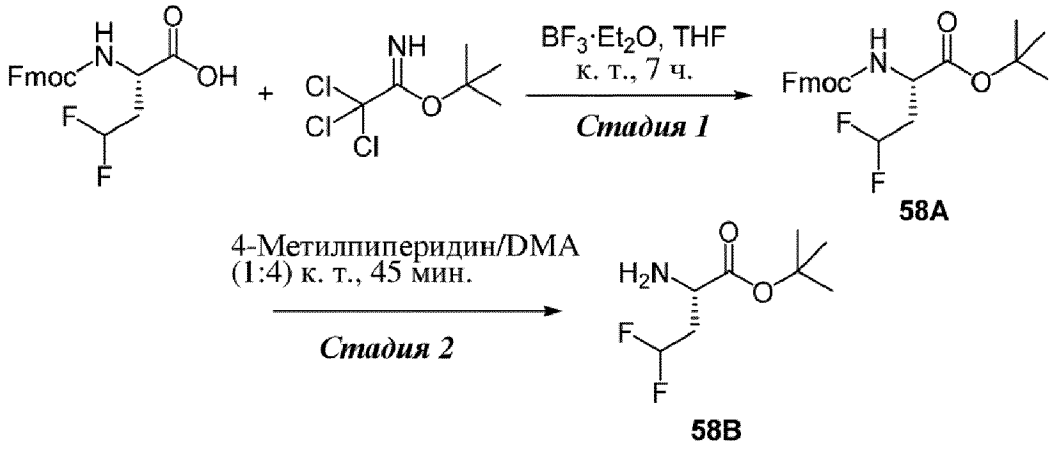
К раствору (S)-бензил-2-гидрокси-3-фенилпропаноата (256 мг, 1 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 20% фосген в толуоле (3,00 мл, 5,70 ммоль) при температуре 0°C в N_2-атмосфере и полученную смесь перемешивали в течение 26 ч., и затем обеспечивали нагревание до к. т. Добавляли дополнительный 20% фосген в толуоле (1,997 мл, 3,80 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 3 д. 22 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **104A** (297 мг, 0,932 ммоль, выход 93%) в виде желтоватого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. **трет-Бутил-(R)-3-((S)-3-((4-хлор-2-(4-(2-((2-(2-этоксиэтокси)этокси)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-L-аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат-трифторацетат (104B)**

Стадия 2-1. К **60B** (100 мкмоль), растворенному в DCM (4 мл), добавляли DIEA (0,070 мл, 400 мкмоль) и **104A** (49,4 мг, 155 мкмоль) и полученную смесь перемешивали в течение 90 мин. при к. т.

Стадия 2-2. Этиловый эфир диэтиленгликоля (26,8 мг, 200 мкмоль) добавляли к смеси из *стадии 2-1* и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Добавляли дополнительный этиловый эфир диэтиленгликоля (26,8 мг, 200 мкмоль) и продолжали перемешивание в течение 23 ч. при температуре 45°C. Добавляли этиловый эфир диэтиленгликоля (215 мг, 1600 мкмоль) и продолжали перемешивание в течение 3 д. 23 ч. при температуре 45°C. Реакционную смесь затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **104B** (29 мг, 24,3 мкмоль, выход 24%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 9; t_R=4,57 минуты; $[M+H]^+$ = 965,3.

Пример 8.2. Синтез трифторацетата трет-бутил-(S)-2-амино-4,4-дифторбутаноата (58B)



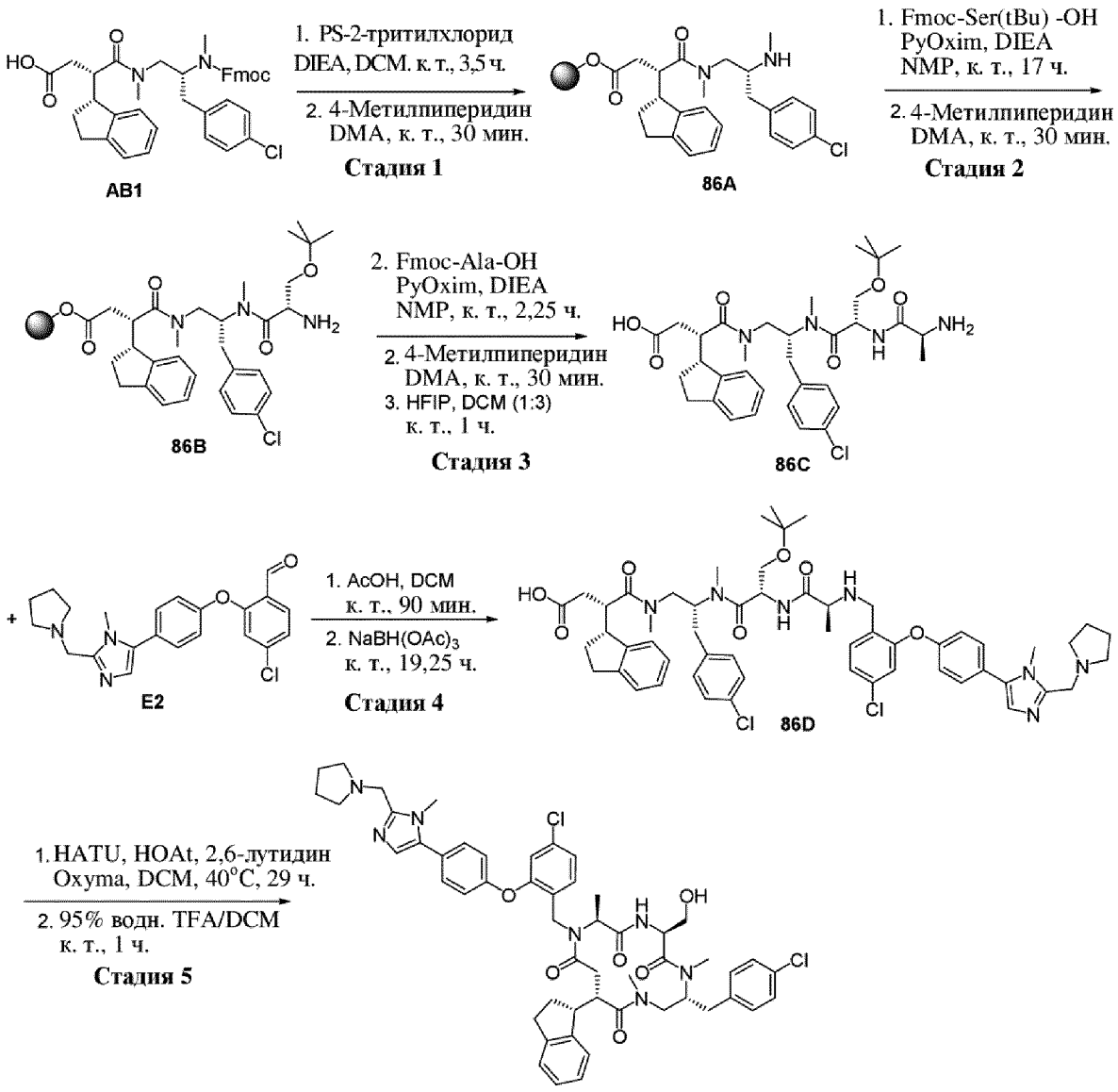
Стадия 1. **трет-Бутил-(S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4,4-дифторбутаноат (58A)**

К раствору (S)-2-(Fmoc-амино)-4,4-дифторбутановой кислоты (361 мг, 1 ммоль) в THF (10 мл) добавляли трет-бутил 2,2,2-трихлорацетимидат (0,537 мл, 3,00 ммоль) и $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,025 мл, 0,200 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 7 ч. при к. т. и затем разделяли между EtOAc (60 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (20 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл), 5% водн. $KHSO_4$ (15 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: гептан; элюент B: EtOAc). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **58A** (358 мг, 0,858 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=1,33 минуты; $[M+Na]^+$ = 440,2.

Стадия 2. **трет-Бутил (S)-2-амино-4,4-дифторбутаноат-трифторацетат (58B)**

58A (356 мг, 0,853 ммоль) растворяли в 4-метилпиперидин/DMA (1:4) (5 мл)), перемешивали при к. т. в течение 45 мин. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (Teledyne ISCO; колонка RediSep Rf Gold C18Aq 20-40 микрон 100 г; элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: 0,1% TFA в ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **58B** (68,7 мг, 0,222 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=0,43 минуты; $[M+H]^+$ = 196,2.

Пример 8.3. Синтез гидрохлорида (2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона (соединение 86)



Соединение 86

Стадия 1. **PS-2-хлортритил-(S)-4-(((R)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлор-фенил)пропил)(метил)амино)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутаноат (86A)**

Стадия 1-1. PS-2-хлортритилхлорид (653 мг, 1,044 ммоль) тщательно промывали с помощью DCM. Раствор **AB1** (272 мг, 0,418 ммоль), растворенный в DCM (10 мл) и DIEA (0,365 мл, 2,088 ммоль), добавляли к смоле и суспензию взбалтывали при к. т. в течение 3,5 ч. Затем смолу высушивали и тщательно последовательно промывали с помощью DCM/MeOH/DIPEA (17:2:1), DCM и DMA.

Стадия 1-2. 4-Метилпиперидин/DMA (1:4) (4 мл) добавляли к смоле и полученную суспензию взбалтывали в течение 10 мин. при к. т., и затем высушивали. Данную обработку повторяли дважды. Смолу промывали с помощью DMA (3 х) и DCM (3 х) и затем высушивали *in vacuo* с получением **86A** (~ 0,418 ммоль).

Стадия 2. **PS-(2-хлортритил)-(S)-4-(((R)-2-((S)-2-амино-3-(трет-бутокси)-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлор-фенил)пропил)(метил)амино)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-**

инден-1-ил)-4-оксобутаноат (86B)

Стадия 2-1. **86A** (200 мкмоль) промывали с помощью NMP (3 х). К Fmoc-Ser(tBu)-OH (230 мг, 600 мкмоль) и PyOxim (316 мг, 600 мкмоль), растворенным в NMP (2 мл), добавляли DIEA (0,210 мл, 1200 мкмоль) и полученный раствор перемешивали в течение 2 мин. при к. т., и затем добавляли к смоле. Суспензию взбалтывали в течение 17 ч. при к. т. Смолу высушивали, затем промывали с помощью DMA (3 х). Добавляли раствор Ac_2O/пиридин/DMA (1:1:8) (2 мл) и реакционную смесь взбалтывали в течение 30 мин. при к. т. Смолу высушивали, затем промывали с помощью DMA (3 х).

Стадия 2-2. 4-Метилпиперидин/DMA (1:4) (2 мл) добавляли к смоле. Полученную суспензию взбалтывали в течение 10 мин. при к. т. и затем смолу высушивали. Данную обработку повторяли дважды. Смолу промывали с помощью DMA (3 х) и DCM (3 х). **86B** непосредственно переносили на следующую стадию.

Стадия 3. **(S)-4-(((R)-2-((S)-2-((S)-2-аминопропанамидо)-3-(трет-бутокси)-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлор-фенил)пропил)(метил)амино)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота (86C)**

Стадия 3-1. **86B** (200 мкмоль) промывали с помощью NMP (3 х). К Fmoc-Ala-OH (187 мг, 600 мкмоль) и PyOxim (316 мг, 600 мкмоль), растворенным в NMP (2 мл), добавляли DIEA (0,210 мл, 1200 мкмоль) и полученный раствор перемешивали в течение 2 мин. при к. т., и затем добавляли к смоле. Суспензию взбалтывали в течение 2 ч. 15 мин. при к. т. и смолу высушивали, и затем промывали с помощью DMA (3 х). Добавляли раствор Ac_2O/пиридин/DMA (1:1:8) (2 мл) и реакционную смесь взбалтывали в течение 30 мин. при к. т. Смолу высушивали, затем промывали с помощью DMA (3 х).

Стадия 3-2. 4-Метилпиперидин/DMA (1:4) (2 мл) добавляли к смоле. Суспензию взбалтывали в течение 10 мин. при к. т., затем смолу высушивали. Данную обработку повторяли дважды. Смолу промывали с помощью DMA (3 х) и DCM (3 х).

Стадия 3-3. HFIP/DCM (1:3) (3 мл) добавляли к смоле из *стадии 3-1* и суспензию взбалтывали в течение 15 мин. при к. т. Раствор для расщепления отфильтровывали и собирали. Данную процедуру повторяли три раза. Наконец, смолу один раз промывали с помощью HFIP/DCM (1:3) (1 мл). Объединенные растворы для расщепления и промывки концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **86C** (~ 200 мкмоль) в виде оранжевого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=0,95; $[M+H]^+$ = 643,4.

Стадия 4. **Трифторацетат (3S,6S,9R,13S)-6-(трет-бутоксиметил)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)фенил)-9-(4-хлорбензил)-13-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-3,8,11-триметил-4,7,12-триоксо-2,5,8,11-тетраазапентадекан-15-овой кислоты (86D)**

86C (200 мкмоль) и **E2** (95 мг, 240 мкмоль) растворяли в смеси DCM (12 мл) и AcOH (0,046 мл, 800 мкмоль) и перемешивали в течение 90 мин. при к. т. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (212 мг, 1000 мкмоль) и полученную смесь перемешивали в течение 19 ч. 15 мин. при к. т. Добавляли MeOH (2 мл) и смесь концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **86D** (127 мг, 93 мкмоль, выход 47% для 4 стадий) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 9; t_R=4,41 минуты; $[M+H]^+$ = 1022,4.

Стадия 5. **Гидрохлорид (2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона (соединение 86)**

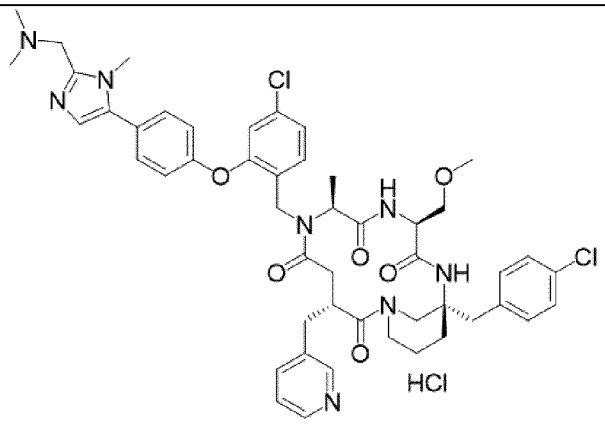
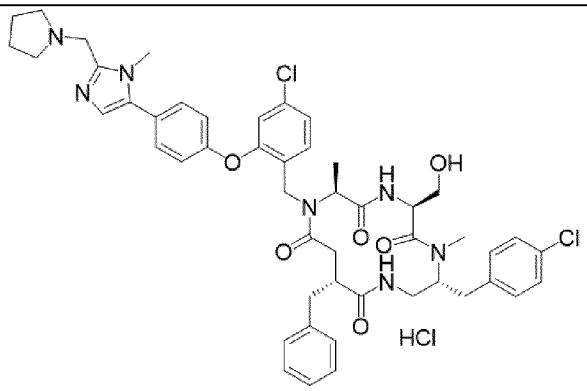
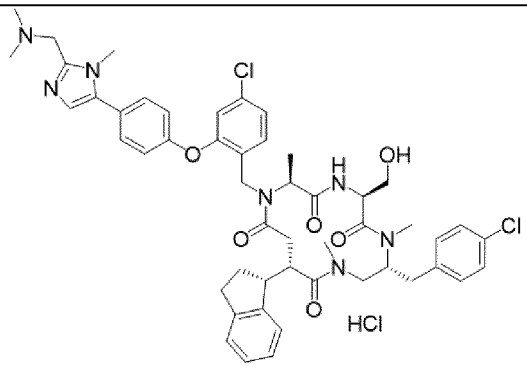
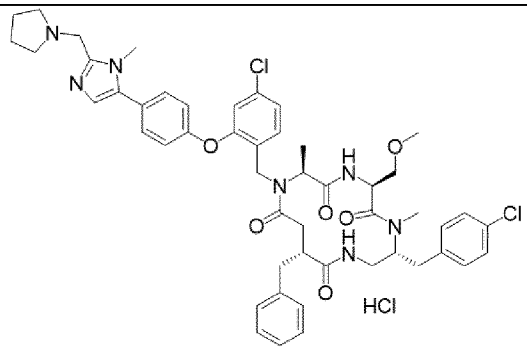
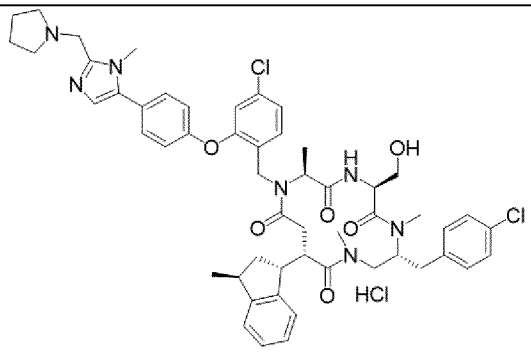
Стадия 5-1. К **86D** (127 мг, 0,093 ммоль), HATU (141 мг, 0,372 ммоль) и HOAt (18,99 мг, 0,140 ммоль) добавляли DCM (93 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т. и затем добавляли 2,6-лутидин (0,325 мл, 2,79 ммоль) и продолжали перемешивание при температуре 40°C в течение 22 ч. Добавляли дополнительный HATU (70,7 мг, 0,186 ммоль) и продолжали перемешивание при температуре 40°C в течение 3 ч. Добавляли Oxyma Pure (13,22 мг, 0,093 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. при температуре 40°C и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Полученный осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (5 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ (3 x 5 мл) и солевого раствора (5 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки.

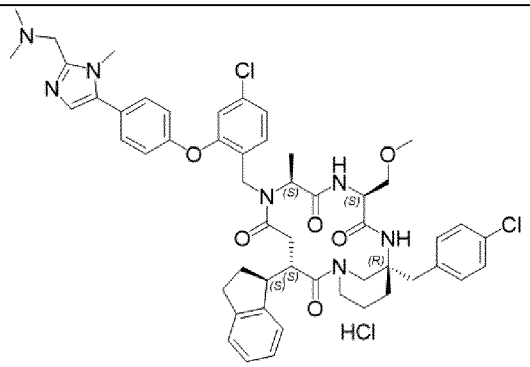
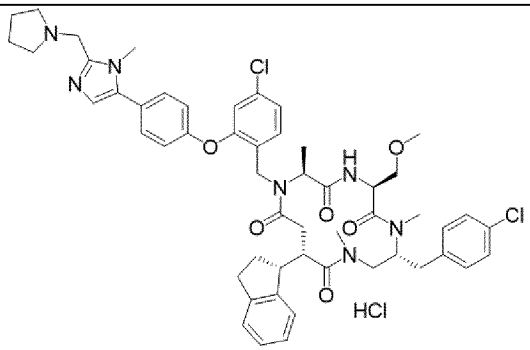
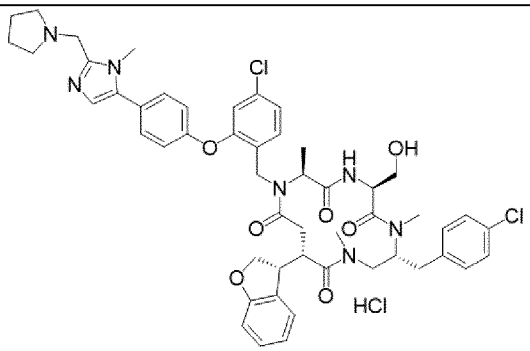
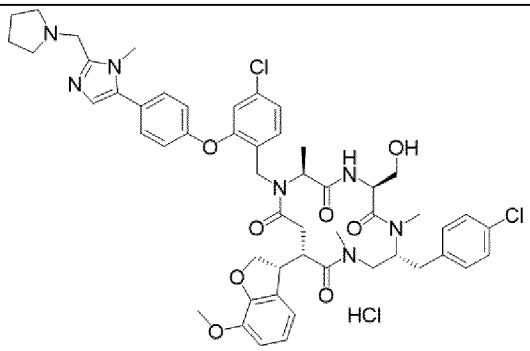
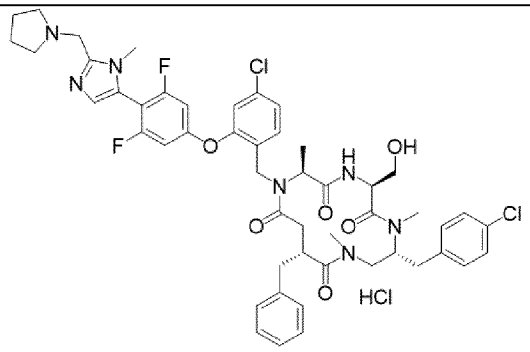
Стадия 5-2. Осадок из *стадии 5-1* растворяли в 95% водн. TFA/DCM (1:1) (5 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т., и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали. Продукт растворяли в EtOAc (50 мл) и органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 5 мл) и солевого раствора (5 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок растворяли в ACN/H_2O (1:1) (20 мл) и добавляли 0,1 M водн. HCl (3 мл). После лиофилизации **соединение 86** (44,3 мг, 0,042 ммоль, выход 45%) получали в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 9; t_R=5,10 минуты; $[M+H]^+$ = 948,4

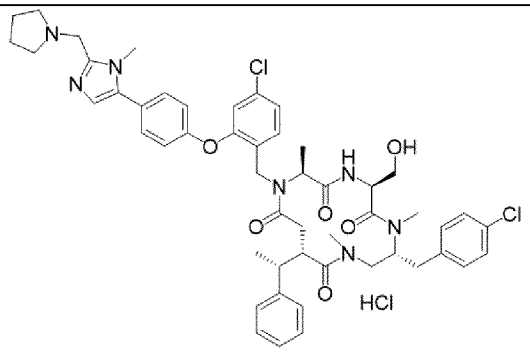
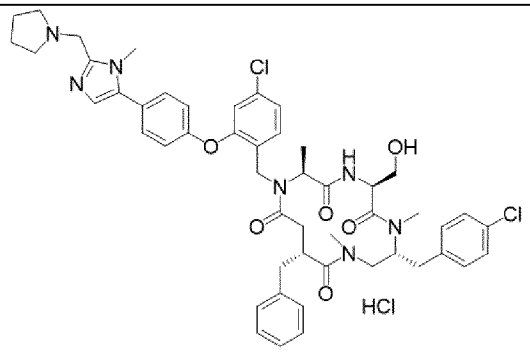
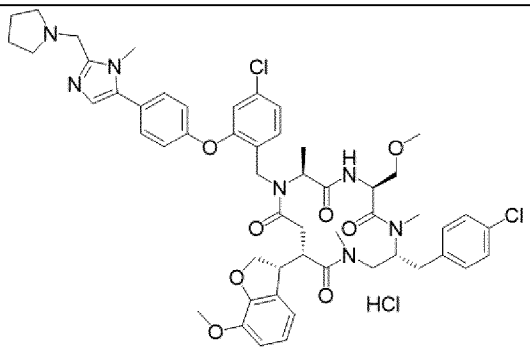
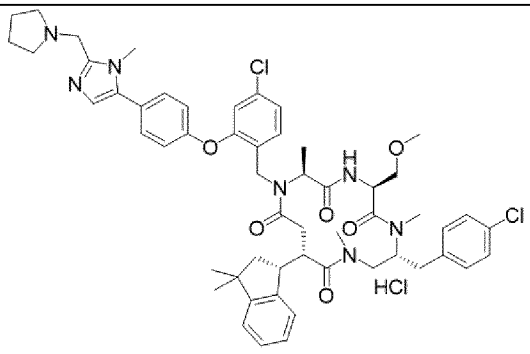
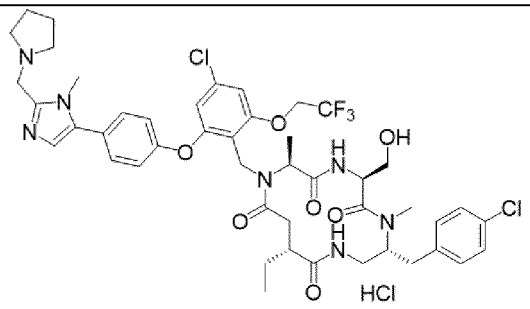
Соединения и промежуточные соединения, продемонстрированные в **таблице 8**, синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.3 для **соединения 86**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблице 4**, **таблице 5**, **таблице 6** и **таблице 7**. Для нескольких соединений конечная стадия удаления защитной группы не проводилась.

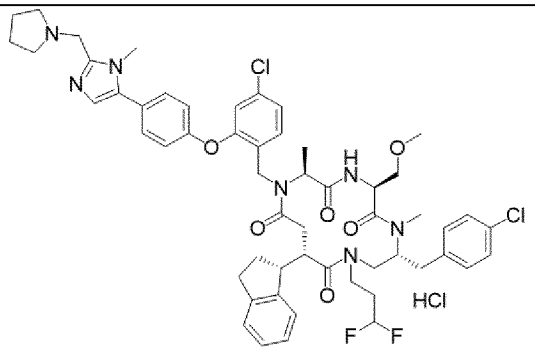
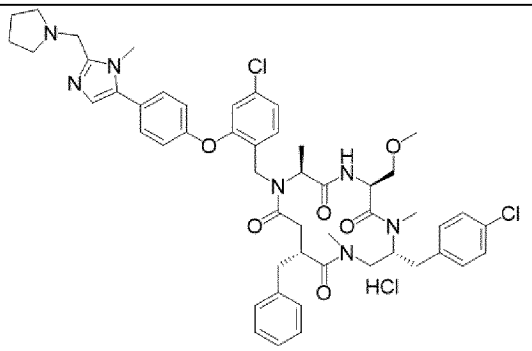
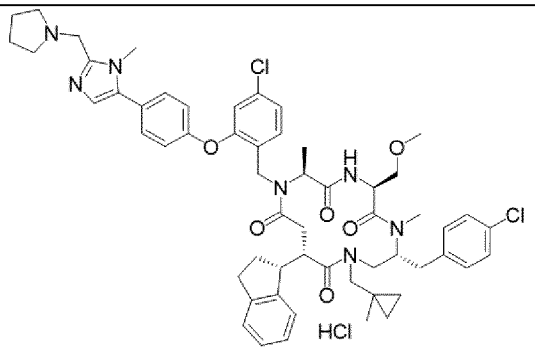
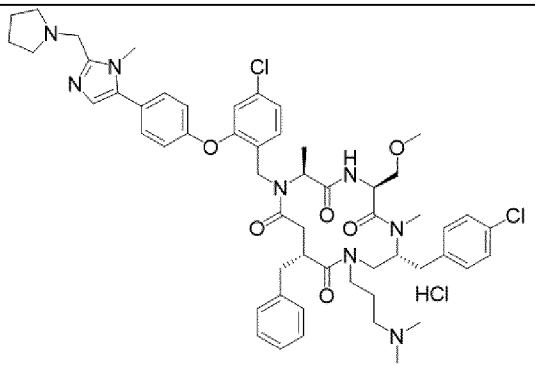
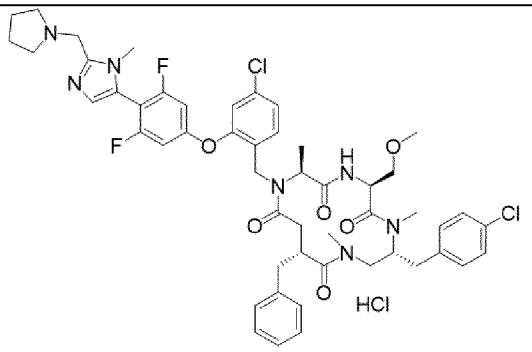
Таблица 8. **Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии с примером 8.3 для** соединения 86**.**

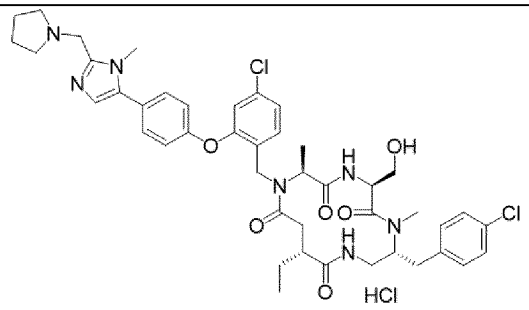
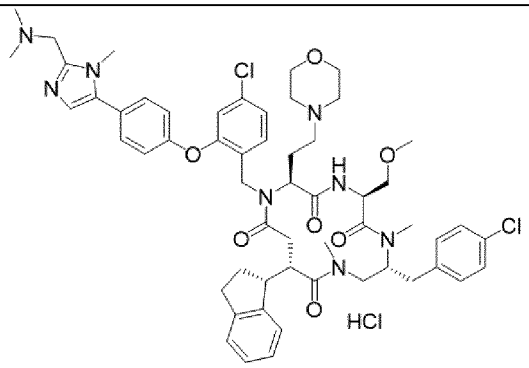
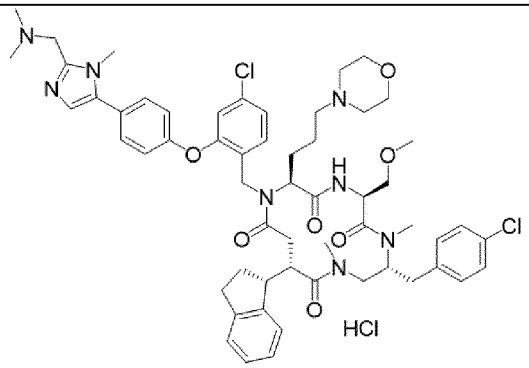
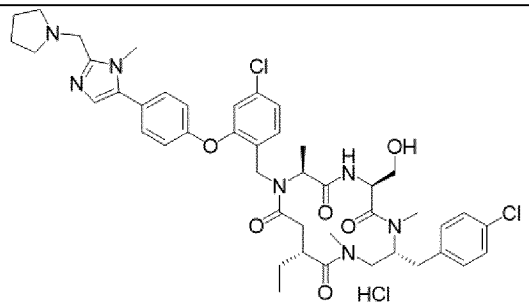
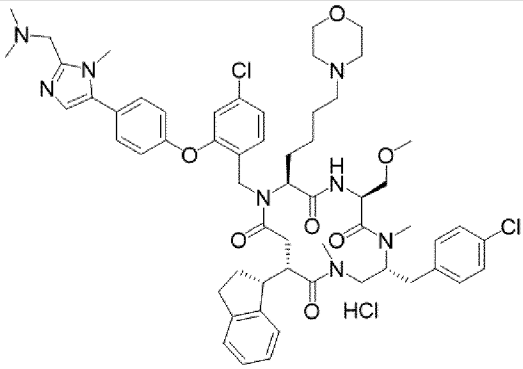
№ Соед.	**Структура**	**LCMS**

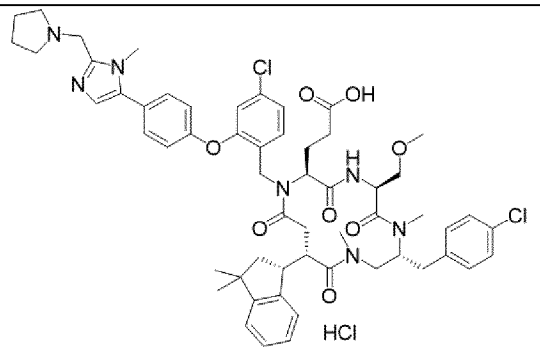
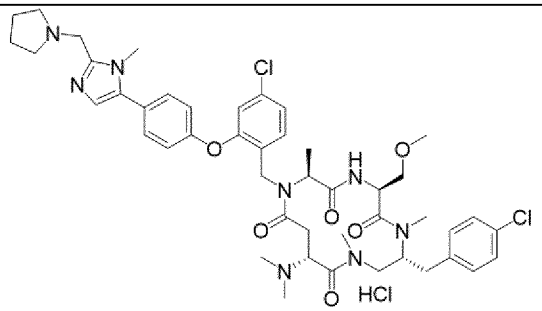
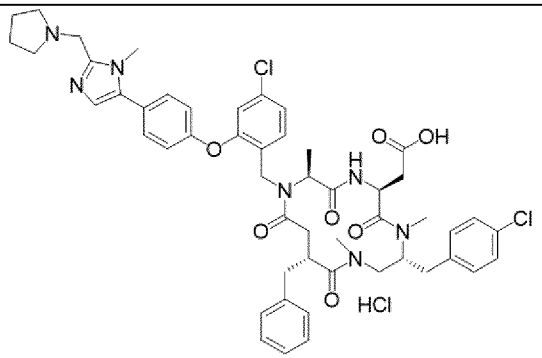
23		Аналитический способ 14 t_R=3,27 минуты $[M+H]^+$ = 923,4
89		Аналитический способ 9 t_R=4,39 минуты $[M+H]^+$ = 908,3
91		Аналитический способ 9 t_R=5,01 минуты $[M+H]^+$ = 922,4
92		Аналитический способ 9 t_R=4,54 минуты $[M+H]^+$ = 922,4
93		Аналитический способ 14 t_R=4,68 минуты $[M+H]^+$ = 962,4

95		Аналитический способ 14 t_R=5,24 минуты $[M+H]^+$ = 948,4
101		Аналитический способ 9 t_R=5,37 минуты $[M+H]^+$ = 962,4
102		Аналитический способ 14 t_R=4,21 минуты $[M+H]^+$ = 950,4
103		Аналитический способ 9 t_R=4,39 минуты $[M+H]^+$ = 980,4
106		Аналитический способ 9 t_R=4,86 минуты $[M+H]^+$ = 958,4

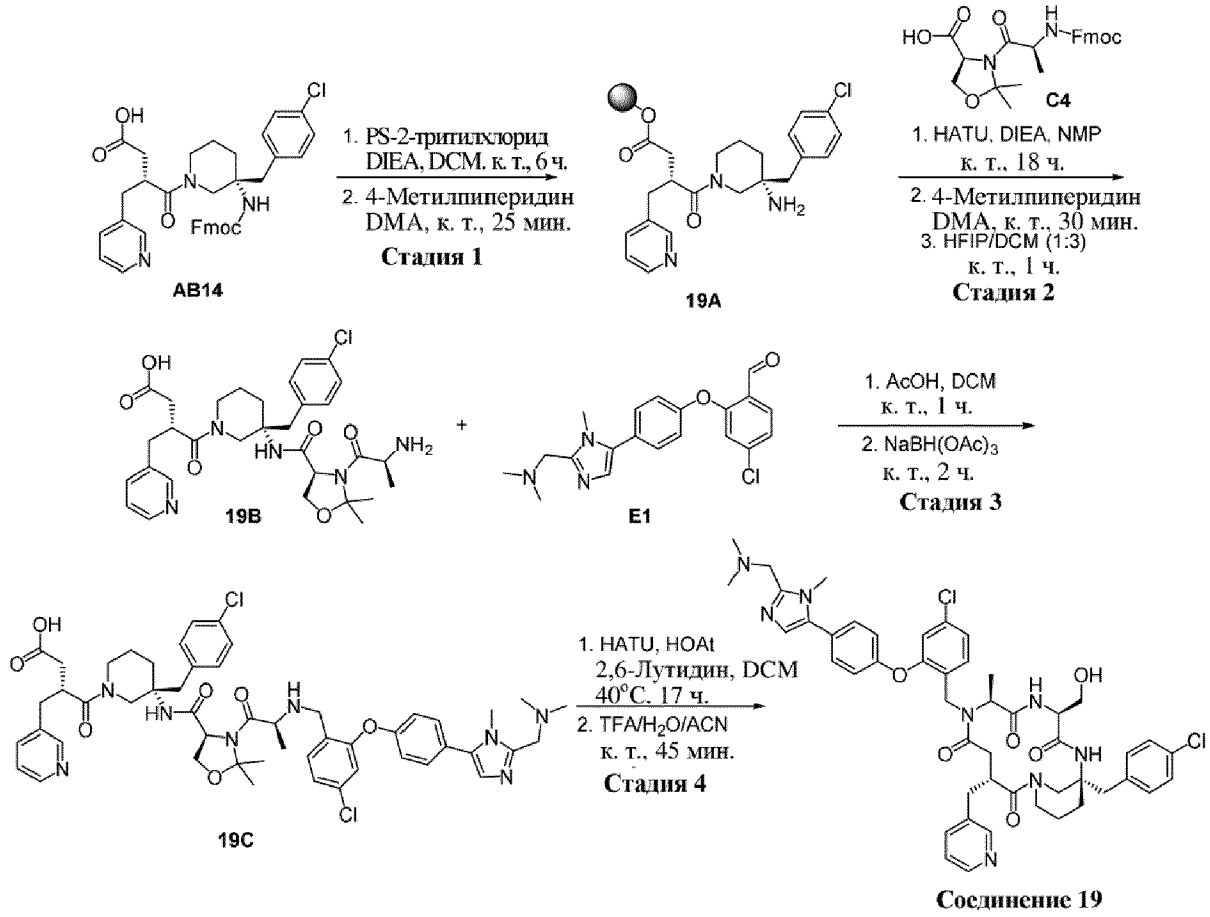
107		Аналитический способ 9 t_R=4,73 минуты $[M+H]^+$ = 936,4
108		Аналитический способ 9 t_R=4,63 минуты $[M+H]^+$ = 922,4
110		Аналитический способ 9 t_R=4,70 минуты $[M+H]^+$ = 994,4
111		Аналитический способ 9 t_R=5,49 минуты $[M+H]^+$ = 990,4
112		Аналитический способ 9 t_R=4,47 минуты $[M+H]^+$ = 944,3

113		Аналитический способ 9 t_R=5,56 минуты $[M+H]^+$ = 1026,4
114		Аналитический способ 13 t_R=4,49 минуты $[M+H]^+$ = 936,4
115		Аналитический способ 9 t_R=5,95 минуты $[M+H]^+$ = 1016,5
116		Аналитический способ 9 t_R=3,75 минуты $[M+H]^+$ = 1007,5
117		Аналитический способ 13 t_R=4,79 минуты $[M+H]^+$ = 972,4

124		Аналитический способ 9 t_R=4,04 минуты $[M+H]^+$ = 846,3
125		Аналитический способ 9 t_R=4,26 минуты $[M+H]^+$ = 1035,4
127		Аналитический способ 9 t_R=4,31 минуты $[M+H]^+$ = 1049,5
128		Аналитический способ 9 t_R=4,46 минуты $[M+H]^+$ = 860,3
131		Аналитический способ 9 t_R=4,37 минуты $[M+H]^+$ = 1063,5

132A		Аналитический способ 9 t_R=5,28 минуты $[M+H]^+$ = 1048,4
134		Аналитический способ 9 t_R=3,24 минуты $[M+H]^+$ = 889,4
135		Аналитический способ 9 t_R=4,83 минуты $[M+H]^+$ = 950,3

Пример 8.4. Синтез гидрохлорида (3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(пиридин-3-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 19)



Стадия 1. **PS-2-хлортритил-(R)-4-((R)-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксо-3-(пиридин-3-илметил)-бутаноат (19A)**

Стадия 1-1. PS-2-хлортритилхлорид (653 мг, 1,044 ммоль) тщательно промывали с помощью DCM. **AB14** (0,856 г, 1,115 ммоль) растворяли в DCM (25 мл) и DIEA (1,168 мл, 6,69 ммоль). Раствор добавляли к смоле и суспензию взбалтывали при к. т. в течение 6 ч. Смолу высушивали и затем тщательно последовательно промывали с помощью DCM/MeOH/DIPEA (17:2:1), DCM, DMA и DCM.

Стадия 1-2. 4-Метилпиперидин/DMA (1:4) (20 мл) добавляли к смоле из *стадии 1-1*. Суспензию взбалтывали в течение 5 мин. при к. т. и затем смолу высушивали. Данную обработку повторяли четыре раза. Собранные растворы для расщепления применяли для определения нагрузки посредством УФ-спектрометрии. Смолу тщательно последовательно промывали с помощью DMA (3 х), DCM (3 х), DMA (3 х) и DCM (3 х) и затем высушивали *in vacuo* с получением **19A** (817 мкмоль, выход 73%).

Стадия 2. **(R)-4-((R)-3-((S)-3-(L-Аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксо-3-(пиридин-3-илметил)бутановая кислота (19B)**

Стадия 2-1. **19A** (409 мкмоль) промывали с помощью NMP (2 х 10 мл). Раствор Fmoc-Ala-Ser[psi(Me, Me)pro]-OH (**C4**) (0,323 г, 736 мкмоль), HATU (0,280 г, 736 мкмоль) и DIEA (0,157 мл, 899 мкмоль) в NMP (8 мл) взбалтывали в течение 2 мин. и затем добавляли к смоле. Полученную суспензию взбалтывали в течение 18 ч. при к. т. и смолу

высушивали. Раствор Fmoc-Ala-Ser[psi(Me, Me)pro]-OH (0,323 г, 736 мкмоль), HATU (0,280 г, 736 мкмоль) и DIEA (0,157 мл, 899 мкмоль) в NMP (8 мл) взбалтывали в течение 2 мин. и затем добавляли к смоле. Полученную суспензию взбалтывали в течение 18 ч. при к. т. Смолу высушивали и промывали с помощью DMA (3 х). Добавляли раствор Ac_2O/пиридин/DMA (1:1:8) (15 мл) и реакционную смесь взбалтывали в течение 15 мин. при к. т. Смолу высушивали и затем промывали с помощью DMA (3 х).

Стадия 2-2. 4-Метилпиперидин/DMA (1:4) (15 мл) добавляли к смоле из *стадии 2-1*. Полученную суспензию взбалтывали в течение 10 мин. при к. т. и затем смолу высушивали. Данную обработку повторяли дважды. Смолу промывали с помощью DMA (3 х) и DCM (5 х).

Стадия 2-3. HFIP/DCM (1:3) (10 мл) добавляли к смоле из *стадии 2-2* и суспензию взбалтывали в течение 20 мин. при к. т. Раствор для расщепления отфильтровывали и собирали. Данную процедуру повторяли два раза. Наконец, смолу промывали с помощью DCM (2 х). Объединенные растворы для расщепления и промывки концентрировали до сухого состояния *in vacuo* и полученный осадок лиофилизировали из t-BuOH/H_2O (4:1) с получением **19B (**предположительно 409 мкмоль) в виде желтоватого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=0,70; $[M+H]^+$ = 614,3.

Стадия 3. **Гидрохлорид (R)-4-((R)-3-((S)-3-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-бензил)-L-аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксо-3-(пиридин-3-илметил)бутановой кислоты (19C)**

19B (100 мкмоль) и **E1** (44,4 мг, 120 мкмоль) растворяли в смеси DCM (7 мл) и AcOH (0,023 мл, 400 мкмоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (106 мг, 500 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,01 M HCl в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **19C** (75 мг, 67 мкмоль, выход 67% для 2 стадий). Аналитический способ 14; t_R=2,84 минуты; $[M+H]^+$ = 967,4.

Стадия 4. **Гидрохлорид (3R,7S,10S,13R)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(пиридин-3-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло-[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 19)**

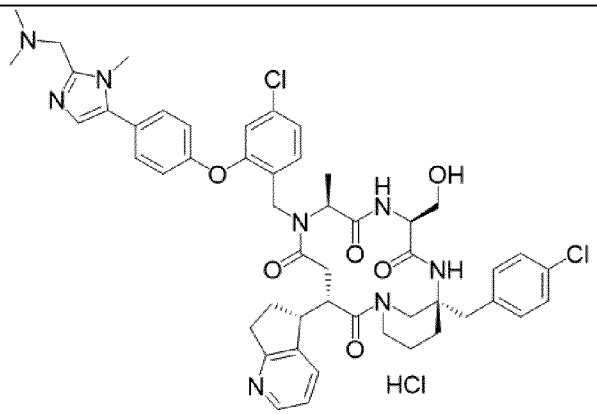
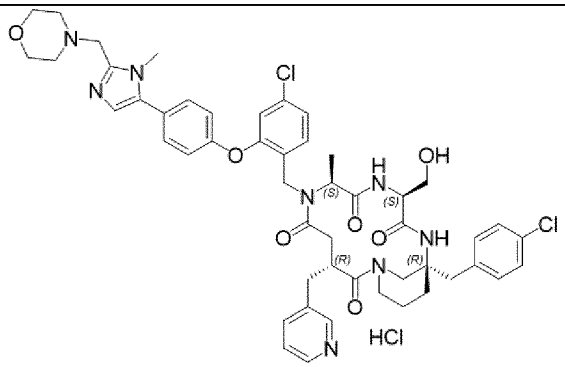
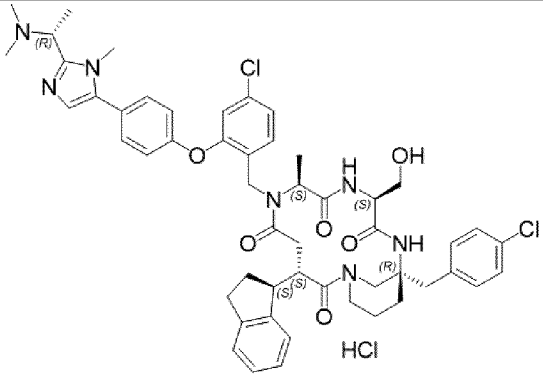
Стадия 4-1. К раствору **19C** (75 мг, 0,067 ммоль) в DCM (67 мл) добавляли HOAt (13,75 мг, 0,101 ммоль), HATU (102 мг, 0,269 ммоль) и 2,6-лутидин (0,235 мл, 2,020 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 17 ч. при температуре 40°C и затем концентрировали *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc (100 мл) и 5% водн. Na_2CO_3. Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. Na_2CO_3 (5 мл) и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

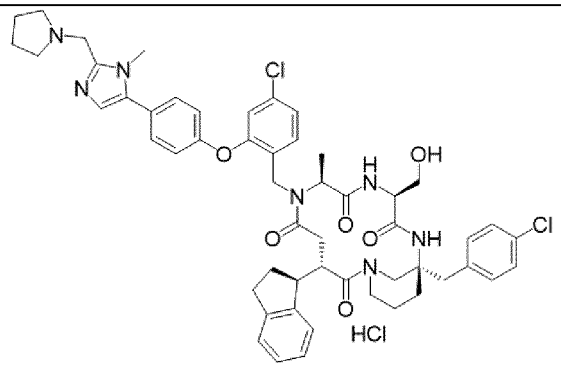
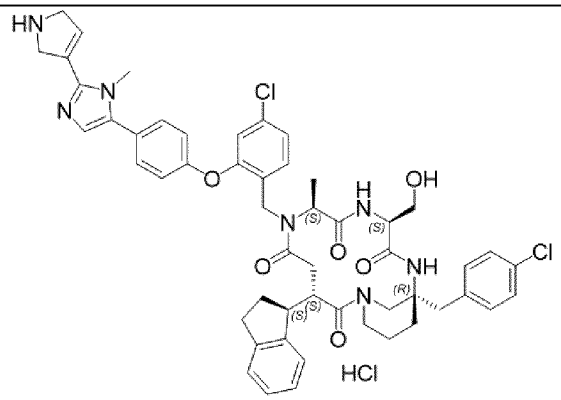
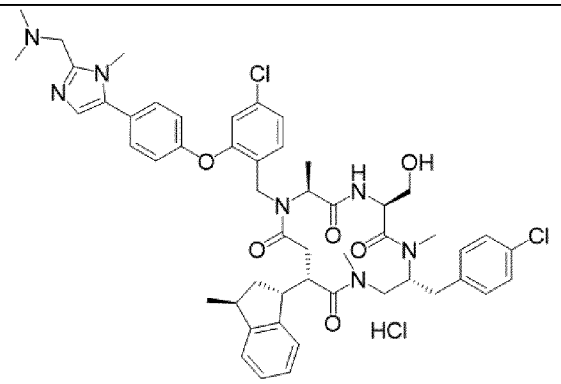
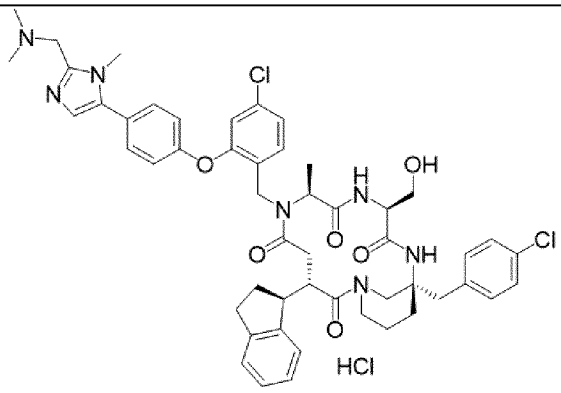
Стадия 4-2. Осадок растворяли в 95% водн. TFA/ACN/H_2O (2:5:3) и полученный

раствор перемешивали при к. т. в течение 45 мин. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,01 M HCl в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **соединения 19** (34,5 мг, 0,030 ммоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 14; t_R=2,97 мин.; $[M+H]^+$ = 909,4.

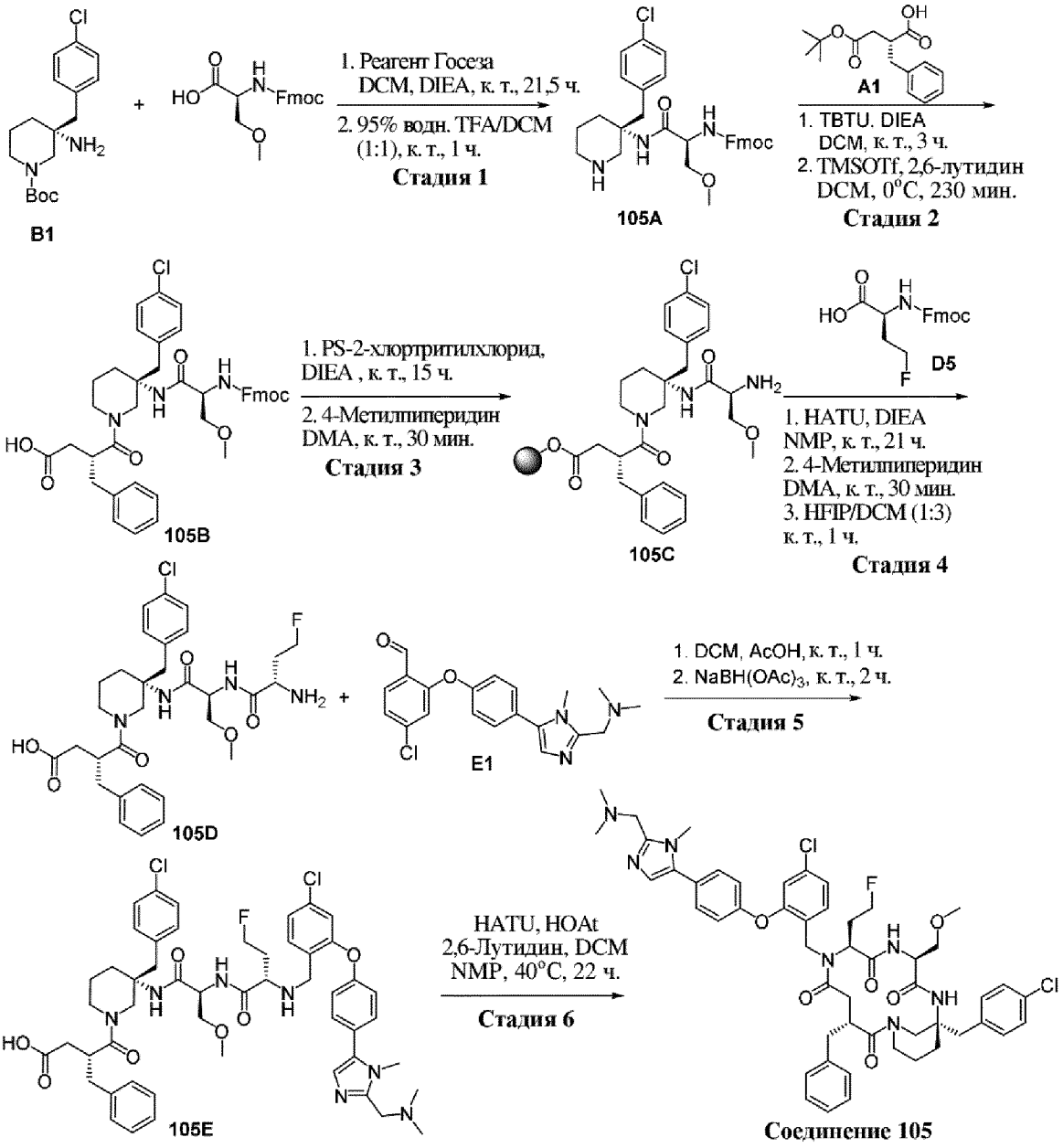
Соединения и промежуточные соединения, продемонстрированные в **таблице 9**, синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.4 для **соединения 19**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблице 4**, **таблице 5** и **таблице 7** .

Таблица 9. **Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии с примером 8.4 для** соединения 19**.**

№ Соед.	**Структура**	**LCMS**
16		Аналитический способ 14 t_R=3,04 минуты $[M+H]^+$ = 935,4
47		Аналитический способ 14 t_R=3,14 минуты $[M+H]^+$ = 951,4
70		Аналитический способ 14 t_R=5,16 минуты $[M+H]^+$ = 948,3

74		Аналитический способ 14 t_R=5,06 минуты $[M+H]^+$ = 960,3
77A		Аналитический способ 14 t_R=4,43 минуты $[M+H]^+$ = 944,4
81		Аналитический способ 14 t_R=4,92 минуты $[M+H]^+$ = 936,4
84		Аналитический способ 14 t_R=5,03 минуты $[M+H]^+$ = 934,3

Пример 8.5. Синтез гидрохлорида (3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-7-(2-фторэтил)-10-(метоксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 105)



Стадия 1. **(9H-Флуорен-9-ил)метил-((S)-1-(((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамат (105A)**

Стадия 1-1. К Fmoc-Ser(Me)-OH (0,683 г, 2,000 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли реагент Госеза (0,265 мл, 2,000 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин. при к. т. и затем добавляли раствор **B1** (0,650 г, 2,00 ммоль) и DIEA (0,419 мл, 2,400 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. 40 мин. при к. т. и затем добавляли DIEA (0,105 мл, 0,600 ммоль) и раствор Fmoc-Ser(Me)-OH (0,137 г, 0,400 ммоль) и реагент Госеза (0,053 мл, 0,400 ммоль) в DCM (2 мл) (время предварительной активации: 30 мин.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч. 50 мин. при к. т. и затем разделяли между EtOAc (60 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: гептан; элюент B:

EtOAc). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением белой пены (1,130 г, 1,743 ммоль, выход 87%). Аналитический способ 10; t_R=1,52 мин.; $[M+H]^+$ = 648,4.

Стадия 1-2. Белую пену из *стадии 1-1* (1,743 ммоль) растворяли в 95% водн. TFA/DCM (1:1) (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **105A** (предположительно 1,743 ммоль) в виде белой пены. Аналитический способ 10; t_R=0,94 минуты; $[M+H]^+$ = 548,4.

Стадия 2. **(R)-4-((R)-3-((S)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-бензил-4-оксобутановая кислота (105B)**

Стадия 2-1. **A1** (0,461 г, 1,743 ммоль) и TBTU (0,588 г, 1,831 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) и DIEA (0,365 мл, 2,092 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Затем добавляли раствор **105A** (1,743 ммоль) в DCM (10 мл) и DIEA (0,761 мл, 4,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т., и затем DCM удаляли *in vacuo*. Полученный осадок разделяли между EtOAc (60 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (15 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением белой пены. Аналитический способ 10; t_R=1,57 минуты; $[M+H]^+$ = 794,7.

Стадия 2-2. К раствору белой пены из *стадии 2-1* (1,74 ммоль) и 2,6-лутидина (1,623 мл, 13,94 ммоль) в DCM (20 мл) при температуре 0°C по каплям добавляли TMSOTf (1,259 мл, 6,97 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. 50 мин. при температуре 0°C. Добавляли EtOAc (60 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (5 мл) и фазы разделялись. Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 5 мл), 5% водн. $KHSO_4$ (3×10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Полученный осадок растворяли в DCM и раствор концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **105B** (предположительно 1,74 ммоль) в виде желтоватой пены. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,41 минуты; $[M+H]^+$ = 738,4.

Стадия 3. **PS-2-хлортритил-(R)-4-((R)-3-((S)-2-амино-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-бензил-4-оксобутаноат (105C)**

Стадия 3-1. PS-2-хлортритилхлоридную смолу (2,72 г, 4,36 ммоль) промывали с помощью DCM (3 x). Раствор **105B** (1,742 ммоль), растворенный в DCM (20 мл) и DIEA (1,825 мл, 10,45 ммоль), добавляли к смоле и полученную суспензию взбалтывали при к. т. в течение 15 ч. Смолу высушивали и затем тщательно последовательно промывали с помощью DCM/MeOH/DIPEA (17:2:1) (3 x), DCM (3 x) и DMA (2 x).

Стадия 3-2. 4-Метилпиперидин/DMA (1:4) (20 мл) добавляли к смоле из *стадии 3-1*. Полученную суспензию взбалтывали в течение 10 мин. при к. т. и затем смолу высушивали. Данную обработку повторяли дважды. Смолу промывали с помощью DMA (3

x) и DCM (3 x) и высушивали *in vacuo* с получением **105C** (1,32 ммоль, выход 66% для 3 стадий) (3,65 г; с помощью UV-спектрометрии было определено, что нагрузка составляла 0,361 ммоль/г).

Стадия 4. **(R)-4-((R)-3-((S)-2-((S)-2-Амино-4-фторбутанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-бензил-4-оксобутановая кислота (105D)**

Стадия 4-1. К раствору **D5** (0,103 г, 300 мкмоль) в NMP (3 мл) добавляли HATU (0,114 г, 300 мкмоль) и DIEA (0,058 мл, 330 мкмоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 мин. при к. т. и затем добавляли к смоле **105C** (после промывки с помощью NMP (3 x)). Полученную суспензию взбалтывали в течение 21 ч. при к. т. Смолу высушивали и промывали с помощью DMA (3 x). Добавляли раствор Ac_2O/пиридин/DMA (1:1:8) (3 мл) и реакционную смесь взбалтывали в течение 15 мин. при к. т. Смолу высушивали, затем промывали с помощью DMA (3x).

Стадия 4-2. 4-Метилпиперидин/DMA (1:4) (3 мл) добавляли к смоле из *стадии 4-1*. Полученную суспензию взбалтывали в течение 10 мин. при к. т. и затем смолу высушивали. Данную обработку повторяли дважды. Смолу промывали с помощью DMA (3 x) и DCM (3 x).

Стадия 4-3. HFIP/DCM (1:3) (3 мл) добавляли к смоле из *стадии 4-2* и полученную суспензию взбалтывали в течение 20 мин. при к. т. Раствор для расщепления отфильтровывали и собирали. Данную процедуру повторяли два раза. Затем смолу промывали с помощью DCM (2 x) и объединенные растворы для расщепления и промывки концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный осадок растворяли в DCM и полученный раствор концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Данную процедуру повторяли три раза. После высушивания с применением условий высокого вакуума получали **105D** (~ 100 мкмоль) в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 10; t_R=0,85; $[M+H]^+$ = 619,5.

Стадия 5. **Гидрохлорид (R)-3-бензил-4-((R)-3-((S)-2-((S)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)-4-фторбутанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (105E)**

105D (0,100 ммоль) и **E1** (44,6 мг, 0,120 ммоль) растворяли в смеси DCM (7 мл) и AcOH (0,023 мл, 0,402 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (106 мг, 0,502 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,01 M HCl в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **105E** (93 мг, 0,086 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=0,90 минуты; $[M+H]^+$ = 972,7.

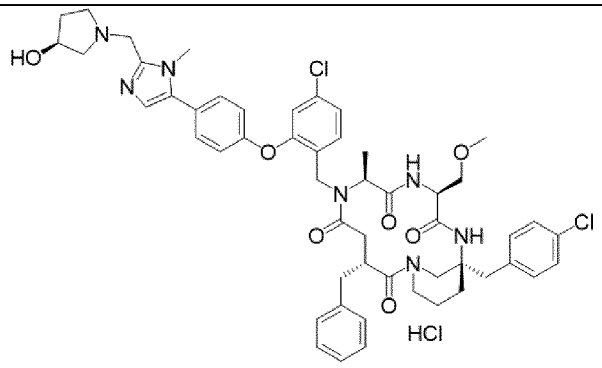
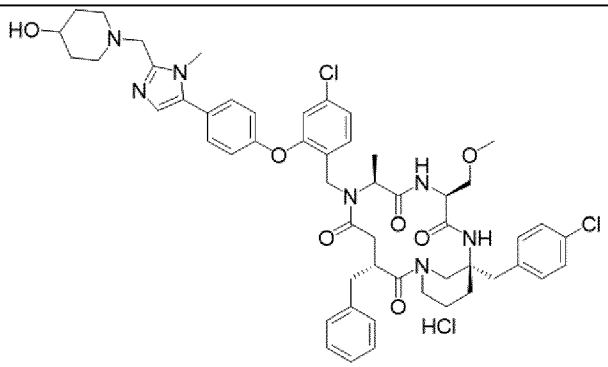
Стадия 6. **Гидрохлорид ((3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-**

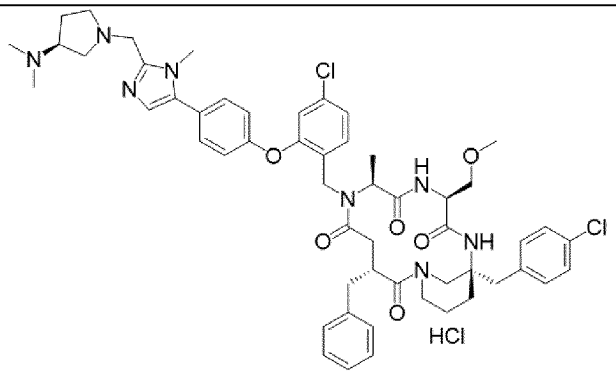
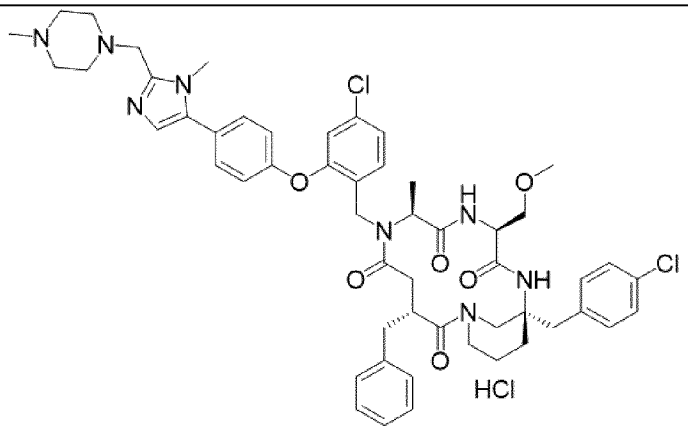
((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-7-(2-фторэтил)-10-(метоксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло-[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 105)

К раствору **105E** в DCM (81 мл) и NMP (5 мл) добавляли HOAt (17,54 мг, 0,129 ммоль), HATU (131 мг, 0,344 ммоль) и 2,6-лутидин (0,300 мл, 2,58 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 22 ч. при температуре 40°C и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. Na_2CO_3 (5 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. Na_2CO_3 (3 x 5 мл) и солевого раствора (5 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,01 M HCl в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **соединения 105** (50,5 мг, 0,048 ммоль выход 56%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 14; t_R=5,29 минуты; $[M+H]^+$ = 954,4.

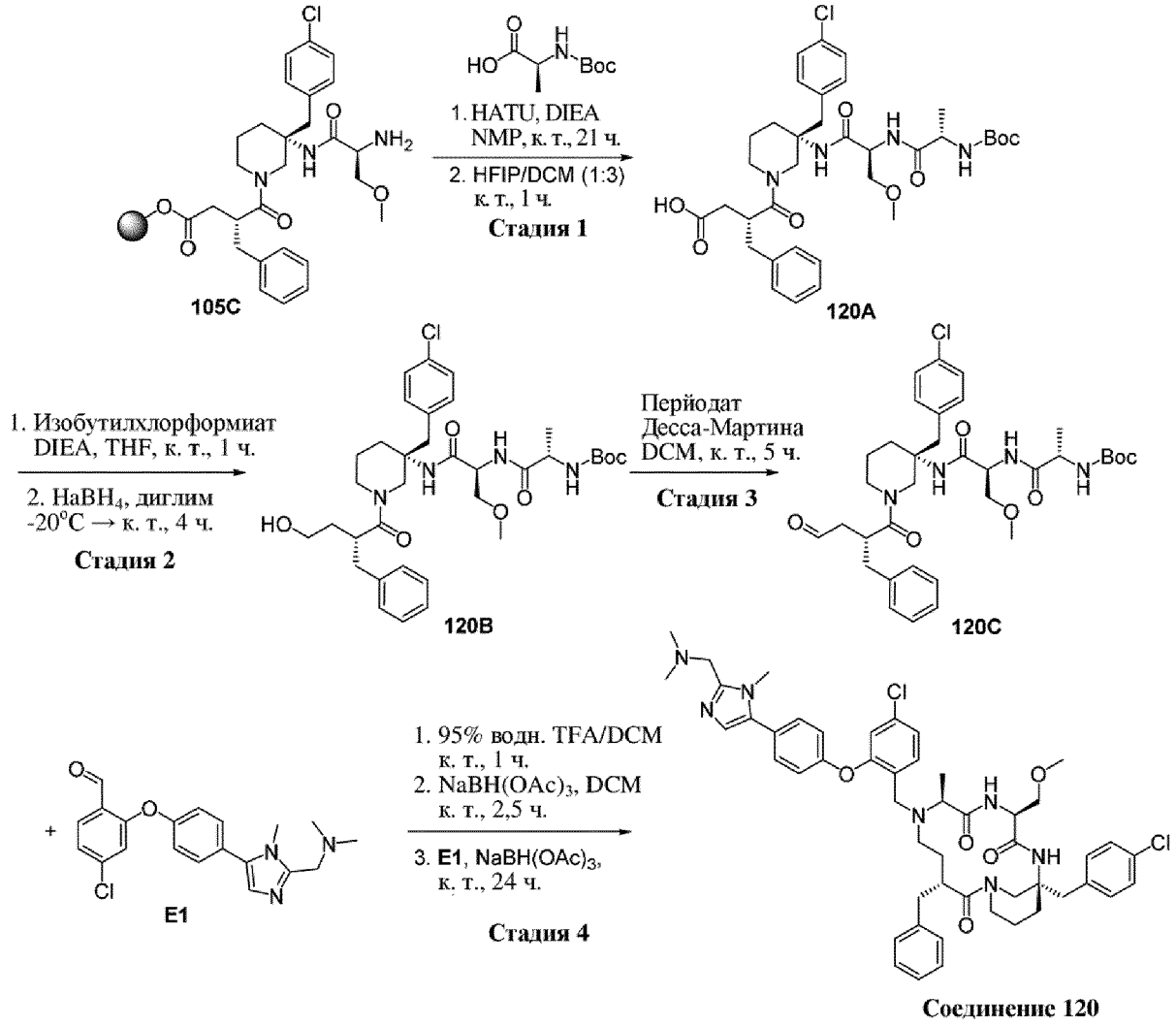
Соединения и промежуточные соединения, продемонстрированные в **таблице 10**, синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.5 для **соединения 105**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблице 1**, **таблице 3**, **таблице 5**, **таблице 6** и **таблице 7**.

Таблица 10. **Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии с примером 8.5 для** соединения 105**.**

№ Соед.	**Структура**	**LCMS**
59		Аналитический способ 14 t_R=5,15 минуты $[M+H]^+$ = 964,4
61		Аналитический способ 14 t_R=5,00 минуты $[M+H]^+$ = 978,4

№ Соед.	Структура	LCMS
72		Аналитический способ 14 t_R=4,57 минуты $[M+H]^+$ = 991,4
76		Аналитический способ 14 t_R=4,54 минуты $[M+H]^+$ = 977,4

Пример 8.6. Синтез (3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,8,11-трион-трифторацетата (соединение 120)



Стадия 1. **(R)-3-Бензил-4-((R)-3-((S)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)-3-метоксипропан-амидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота (120A)**

Стадия 1-1. К раствору Boc-Ala-OH (0,057 г, 300 мкмоль) в NMP (3 мл) добавляли HATU (0,114 г, 300 мкмоль) и DIEA (0,058 мл, 330 мкмоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 мин. при к. т. и затем добавляли к **105C** (100 мкмоль) (см. **пример 8.5**). Полученную суспензию взбалтывали в течение 21 ч. при к. т. Смолу высушивали и затем промывали с помощью DMA (3 х). Добавляли раствор Ac_2O/пиридин/DMA (1:1:8) (3 мл) и реакционную смесь взбалтывали в течение 15 мин. при к. т. Смолу высушивали и промывали с помощью DMA (х 3) и DCM (х 3).

Стадия 1-2. HFIP/DCM (1:3) (3 мл) добавляли к смоле из *стадии 1-1* и полученную суспензию взбалтывали в течение 20 мин. при к. т. Раствор для расщепления отфильтровывали и собирали. Данную процедуру повторяли два раза. Затем смолу промывали с помощью DCM (2 х) и объединенные растворы для расщепления и промывки концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный осадок растворяли в DCM и полученный раствор концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Данную процедуру повторяли три раза. После высушивания с применением условий высокого вакуума

получали **120A** (~ 100 мкмоль) в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,24; $[M+H]^+$ = 687,4.

Стадия 2. **трет-Бутил-((S)-1-(((S)-1-(((R)-1-((R)-2-бензил-4-гидроксибутаноил)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (120B)**

К **120A** (100 мкмоль), растворенному в THF (4 мл), DIEA (0,026 мл, 150 мкмоль), добавляли изобутилхлорформиат (0,014 мл, 110 мкмоль) и полученную смесь перемешивали в течение 35 мин. при к. т. Добавляли дополнительные DIEA (0,013 мл, 75 мкмоль) и изобутилхлорформиат (7,22 мкл, 55,0 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 25 мин. при к. т., и затем охлаждали до температуры -20°C. Добавляли раствор $NaBH_4$ (7,57 мг, 200 мкмоль) в диглиме (1 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 45 мин., и затем обеспечивали нагревание до к. т. Добавляли дополнительный $NaBH_4$ (7,57 мг, 200 мкмоль) в диглиме (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. при к. т. Снова добавляли диглим (5 мл) и $NaBH_4$ (9,46 мг, 250 мкмоль), продолжая перемешивание в течение 2,5 ч. при к. т. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (15 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **120B** (предположительно 100 мкмоль) в виде бесцветного летучего лака. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,17 минуты; $[M+H]^+$ = 673,7.

Стадия 3. **трет-Бутил-((S)-1-(((S)-1-(((R)-1-((R)-2-бензил-4-гидроксибутаноил)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (120C)**

К раствору **120B** (0,100 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли перйодат Десса-Мартина (46,5 мг, 0,110 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. 45 мин. при к. т. Добавляли дополнительный перйодат Десса-Мартина (23,27 мг, 0,055 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 2 ч. 15 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления 5% водн. $NaHCO_3$/20% водн. $Na_2S_2O_3$ (1:1) (20 мл). Добавляли EtOAc (50 мл) и фазы разделялись. Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **120C** (предположительно 0,100 ммоль) в виде желтоватого масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,26 минуты; $[M+H]^+$ = 671,4.

Стадия 4. **(3R,7S,10S,13R)-3-Бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гепта-декан-2,8,11-трион-трифторацетат (соединение 120)**

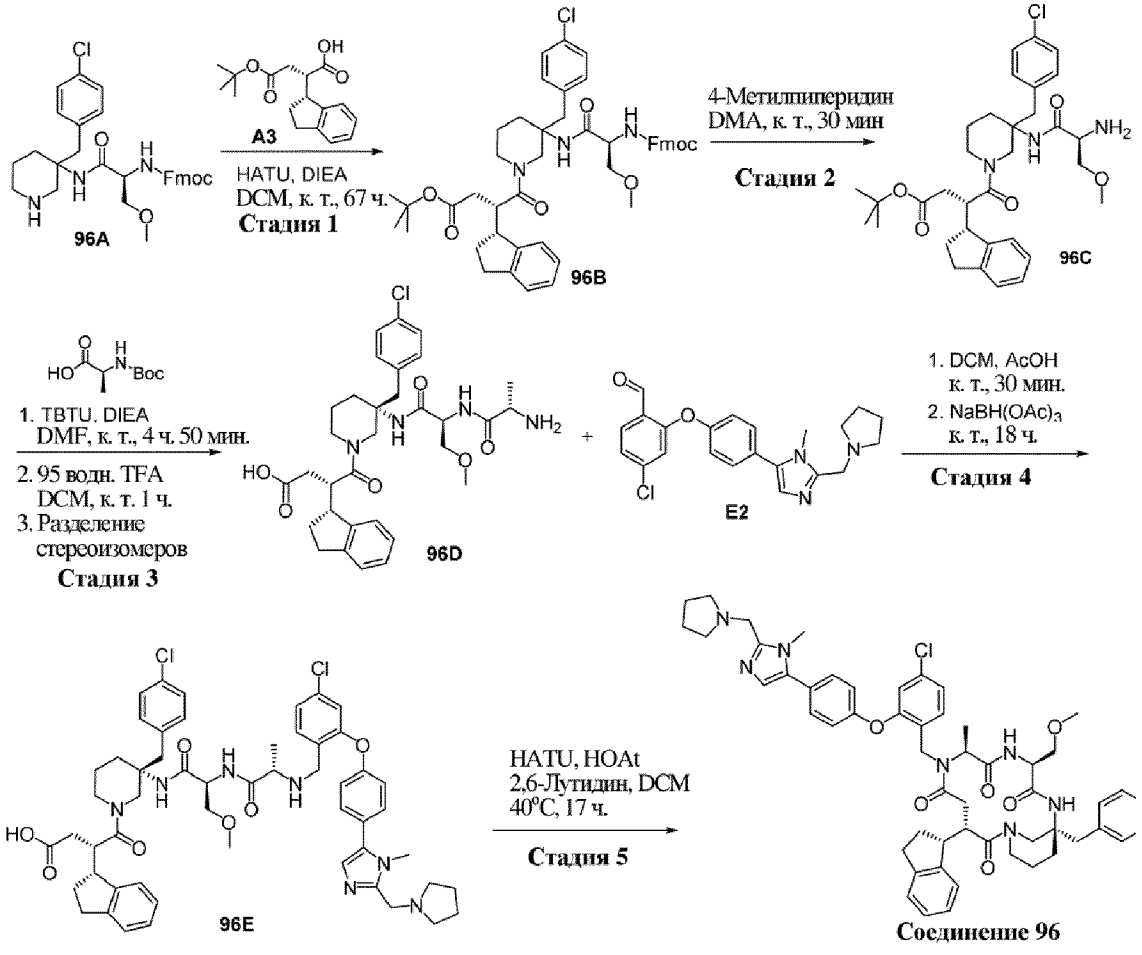
Стадия 4-1. **120C** (100 мкмоль) растворяли в 95% водн. TFA/DCM (1:1) (10 мл), перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in*

vacuo. Полученный осадок растворяли в толуоле и концентрировали до сухого состояния. Обработку с помощью толуола повторяли (1 х).

Стадия 4-2. К осадку из *стадии 4-1,* растворенному в DCM (10 мл), AcOH (0,011 мл, 200 мкмоль), добавляли $NaBH(OAc)_3$ (42,4 мг, 200 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 150 мин. при к. т.

Стадия 4-3. **E1** (55,5 мг, 150 мкмоль) добавляли к реакционной смеси из *стадия 4-2* и перемешивали в течение 50 мин. при к. т. Добавляли дополнительный $NaBH(OAc)_3$ (42,4 мг, 200 мкмоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 4 ч. 20 мин. Снова добавляли М $NaBH(OAc)_3$ (42,4 мг, 200 мкмоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 18 ч. 50 мин. DCM удаляли *in vacuo* и продукт выделяли посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент А: 0,1% TFA в H_2O; элюент В: ACN). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением **соединения 120** (1,1 мг, 0,572 мкмоль, выход 0,6% за 4 стадии) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 14; t_R=4,13 минуты, $[M+H]^+$ = 908,3.

Пример 8.7. Синтез (3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1Н-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((R)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон-трифторацетата (соединение 96)



Стадия 1. **трет-Бутил-(3S)-4-(3-((S)-2-((((9Н-флуорен-9-**

ил)метокси)карбонил)амино)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутаноат (96B)

A3 (87 мг, 0,300 ммоль) и HATU (125 мг, 0,330 ммоль) растворяли в DCM (6 мл) и DIEA (0,063 мл, 0,362 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. при к. т. и добавляли раствор **96A** (0,248 ммоль) (**96A**, синтезированный в соответствии с процедурой, описанной для **105A**, начиная с **B8**) в DCM (5 мл) и DIEA (0,131 мл, 0,748 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 67 ч. при к. т. и затем разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **96B** (смесь диастереоизомеров; ~ 0,248 ммоль) в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,60 минуты; $[M+H]^+$ = 820,6.

Стадия 2. **трет-Бутил-(3S)-4-(3-((S)-2-амино-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутаноат (96C)**

96B (0,248 ммоль) растворяли в 4-метилпиперидин/DMA (1:4) (5 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т., и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: гептан/DIEA (98:2); элюент B1: EtOAc/DIEA (98:2); элюент B2: EtOAc/MeOH/DIEA (100:5:2)). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **96C** (смесь диастереоизомеров;128 мг, 0,214 ммоль, выход 86% за 2 стадии) в виде желтого масла. Аналитический способ 10; t_R=1,16/1,18 минуты; $[M+H]^+$ = 598,5.

Стадия 3. **Трифторацетат (S)-4-((R)-3-((S)-2-((S)-2-аминопропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (96D)**

Стадия 3-1. К Boc-Ala-OH (44,2 мг, 0,234 ммоль) и TBTU (75,0 мг, 0,234 ммоль), растворенным в DMF (3 мл), добавляли DIEA (0,044 мл, 0,255 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т. и добавляли раствор **96C** (127 мг, 0,212 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 4 ч. 50 мин. при к. т. и разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Стадия 3-2. Осадок из *стадии 3-1* растворяли в 95% водн. TFA/DCM (15 мл), перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Диастереомеры разделяли посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **96D** (43 мг, 0,059 ммоль, выход 28%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=0,94 минуты; [M+H] = 613,3.

Стадия 4. **Трифторацетат ((S)-4-((R)-3-((S)-2-((S)-2-((4-хлор-2-(4-(1-метил-2-**

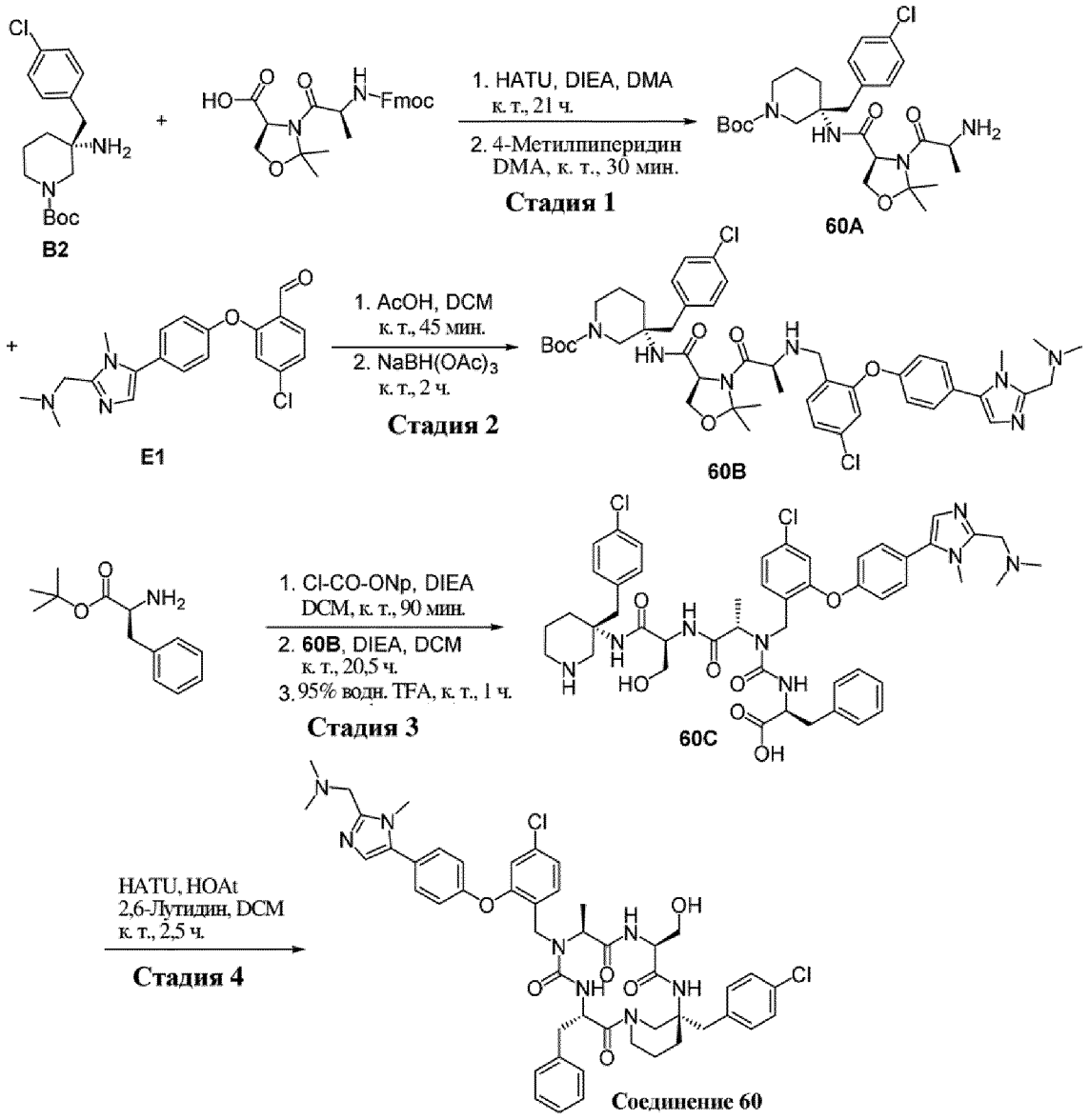
(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)-фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (96E)

96D (43 мг, 0,059 ммоль) и **E2** (30,4 мг, 0,077 ммоль) растворяли в смеси DCM (5 мл) и AcOH (0,014 мл, 0,237 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (25,07 мг, 0,118 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 50 мин. при к. т. и затем добавляли дополнительный **E2** (11,71 мг, 0,030 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 14,5 ч. добавляли еще **E2** (11,71 мг, 0,030 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 80 мин. при к. т., снова добавляли $NaBH(OAc)_3$ (25,07 мг, 0,118 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 80 мин. Добавляли MeOH (1 мл) и смесь концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **96E** (19,4 мг, 0,015 ммоль, выход 25%) в виде грязно-белого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=1,00 минуты; $[M+H]^+$ = 992,6.

Стадия 5. **(3S,7S,10S,13R)-6-(4-Хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон-трифторацетат (соединение 96)**

К **96E**, растворенному в DCM (14,4 мл), HATU (21,87 мг, 0,058 ммоль), добавляли HOAt (2,94 мг, 0,022 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т. Затем добавляли 2,6-лутидин (0,050 мл, 0,431 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 17 ч. при температуре 40°C и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **соединения 96** (8,4 мг, 6,56 мкмоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 9; t_R=5,52 минуты; $[M+H]^+$ = 974,4.

Пример 8.8. Синтез гидрохлорида (3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,4,6,9,12-пентааза-бицикло[11.3.1]-гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 60)



Стадия 1. **(R)-трет-Бутил-3-((S)-3-((S)-2-аминопропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлор-бензил)пиперидин-1-карбоксилат (60A)**

Стадия 1-1. К раствору Fmoc-Ala-Ser[psi(Me, Me)pro]-OH (438 мг, 1000 мкмоль) и HATU (399 мг, 1050 мкмоль) в DMA (5 мл) добавляли DIEA (0,227 мл, 1300 мкмоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 мин. при к. т. и затем добавляли к раствору **B2** (325 мг, 1000 мкмоль) в DMA (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. 40 мин. при к. т. Добавляли дополнительные Fmoc-Ala-Ser[psi(Me, Me)pro]-OH (132 мг, 300 мкмоль), HATU (133 мг, 350 мкмоль) и DIEA (0,070 мл, 400 мкмоль) в DMA (1 мл) (время предварительной активации: 2 мин.) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 16 ч. 20 мин. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (70 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (15 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Стадия 1-2. Осадок из *стадии 1-1* растворяли в DMA/4-метилпиперидин (4:1) (10 мл) перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: EtOAc/DIEA (98:2); элюент B: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **60A** (465 мг, 889 мкмоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=0,86 минуты; $[M+H]^+$ = 523,3.

Стадия 2. **(R)-трет-Бутил 3-((S)-3-((S)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (60B)**

60A (465 мг, 0,889 ммоль) и **E1** (362 мг, 0,978 ммоль) растворяли в смеси DCM (10 мл) и AcOH (0,204 мл, 3,56 ммоль) и перемешивали в течение 45 мин. при к. т. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (942 мг, 4,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем разделяли между EtOAc (70 мл) и 5% водн. Na_2CO_3 (20 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. Na_2CO_3 (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **60B** (предположительно 0,889 ммоль) в виде светло-бежевой пены. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=0,86 минуты; $[M+H]^+$ = 876,6.

Стадия 3. **Гидрохлорид (S)-2-(3-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-3-((S)-1-(((S)-1-(((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)уреидо)-3-фенилпропановой кислоты (60C)**

Стадия 3-1. (S)-трет-Бутил-2-амино-3-фенилпропаноат-HCl (38,7 мг, 150 мкмоль) растворяли в DCM (2 мл) и DIEA (0,052 мл, 300 мкмоль). Добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (30,2 мг, 150 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин. при к. т.

Стадия 3-2. Раствор **60B** (100 мкмоль) в DCM (2 мл) и DIEA (0,026 мл, 150 мкмоль) добавляли к смеси из *стадии 3-1*. Полученную смесь перемешивали в течение 20,5 ч. при к. т. и разделяли между EtOAc (40 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (7 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (4 x 7 мл) и солевого раствора (5 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Стадия 3-3. Осадок из *стадии 3-2* растворяли в 95% водн. TFA (5 мл), перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,01 M HCl в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **60C** (52 мг, 50,1 мкмоль, выход 50% для 2 стадий) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 14; t_R=3,43 минуты; $[M+H]^+$ = 927,3.

Стадия 4. **Гидрохлорид (3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-**

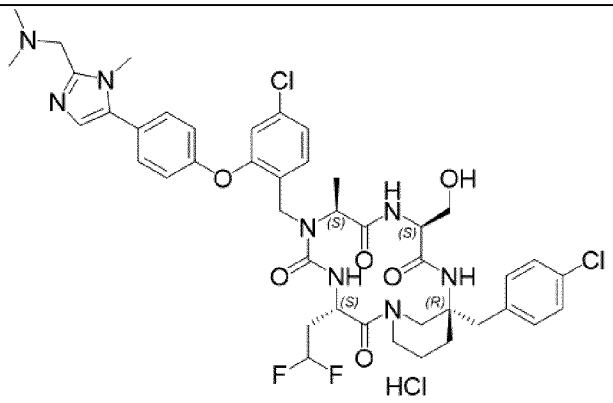
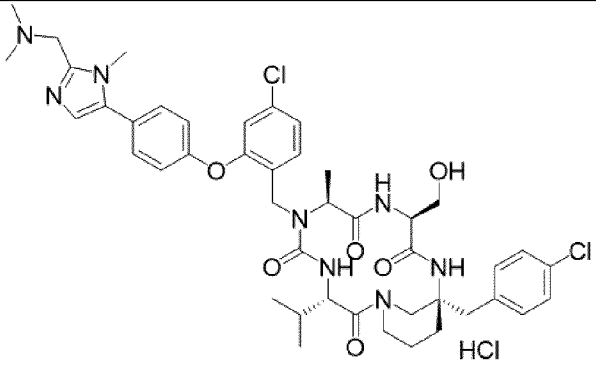
((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,4,6,9,12-пентаазабицикло[11.3.1]-гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 60)

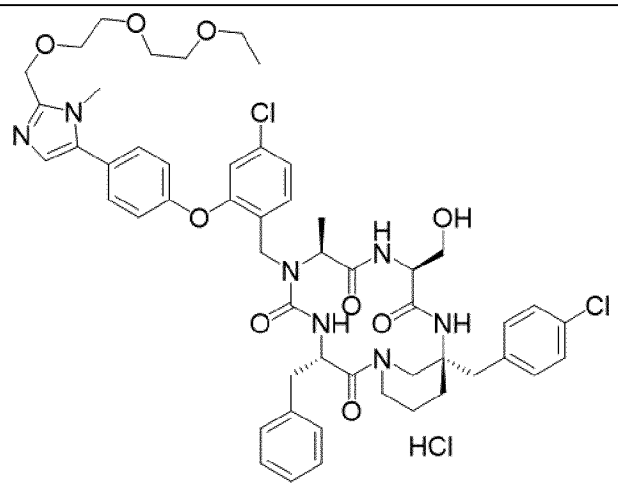
К **60C** (52 мг, 0,050 ммоль), растворенному в DCM (50 мл), добавляли HATU (76 мг, 0,201 ммоль) и HOAt (10,23 мг, 0,075 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин. при к. т. добавляли 2,6-лутидин (0,175 мл, 1,504 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при к. т., и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc (40 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (5 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 5 мл) и солевого раствора (5 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,01 M HCl в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **соединения 60** (27,1 мг, 0,027 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 14; t_R=4,49 минуты; $[M+H]^+$ = 909,3.

Соединения и промежуточные соединения, продемонстрированные в **таблице 11**, синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.8 для **соединения 60**.

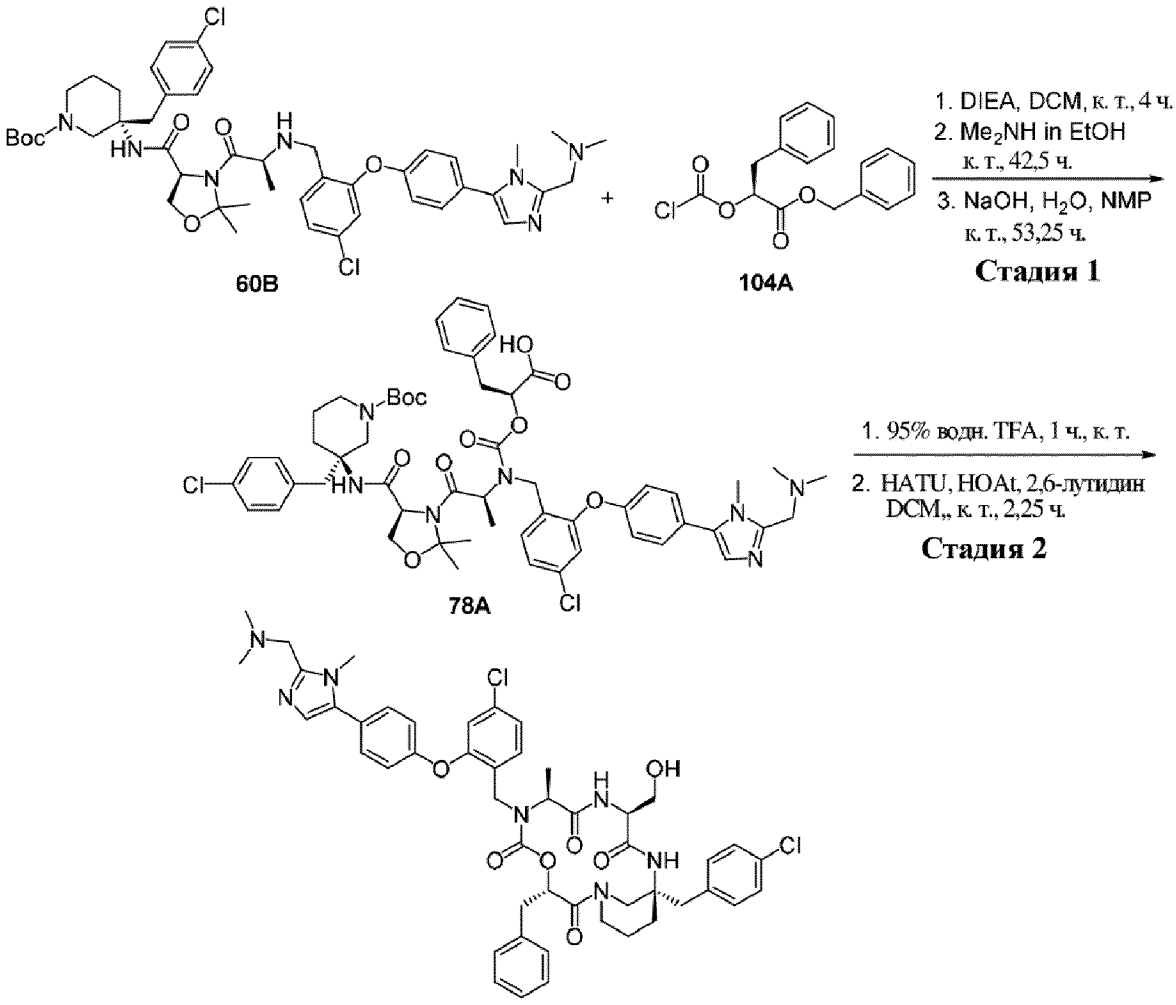
Таблица 11. **Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии с примером 8.8 для** соединения 60**.**

Соединение 104 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для **соединения 60** в примере 8.8, начиная с **104B**.

№ Соед.	**Структура**	**Процедура синтеза/LCMS**
58		Начинали с **60B** и **58B**/ аналитический способ 9 t_R=4,06 минуты $[M+H]^+$ = 883,3
67		Начинали с **60B** и H-Val-OtBu/ аналитический способ 14 t_R=4,22 минуты $[M+H]^+$ = 861,3

104		Начинали с **104B** (Пример 8.1)/ аналитический способ 14 t_R=4,83 минуты $[M+H]^+$ = 998,3

Пример 8.9. Синтез гидрохлорида (3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-4-окса-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 78)



Соединение 78

Стадия 1. **Трифторацетат (S)-2-((((S)-1-((S)-4-(((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)карбамоил)-2,2-диметилоксазолидин-3-ил)-1-**

оксопропан-2-ил)(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)карбамоил)окси)-3-фенилпропановой кислоты (78A)

Стадия 1-1. К **60B** (100 мкмоль), растворенному в DCM (1 мл), добавляли раствор **104A** (159 мг, 500 мкмоль) в DCM (1 мл) и DIEA. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. при к. т.

Стадия 1-2. 33% Me_2NH в EtOH (0,143 мл, 800 мкмоль) добавляли к смеси из *стадии 1-1*, при этом перемешивание продолжали в течение 42,5 ч. при к. т. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и осадок разделяли между EtOAc (40 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (5 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 5 мл) и солевого раствора (5 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Стадия 1-3. К осадку из стадии *1-2*, растворенному в NMP (6 мл) и H_2O (0,9 мл), добавляли 4 M NaOH (0,100 мл, 400 мкмоль) и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. 45 мин. при к. т. Добавляли дополнительные H_2O (1,9 мл) и 4 M NaOH (0,100 мл, 400 мкмоль) и продолжали перемешивание в течение 17 ч. Снова добавляли 1 M NaOH (0,500 мл, 500 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 22,5 ч. при к. т. Добавляли дополнительный 1 M NaOH (0,500 мл, 500 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 9 ч. при к. т., гасили путем добавления AcOH (0,1 мл) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **78A** (38,9 мг, 30,0 мкмоль, выход 30%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 9; t_R=5,81 минуты; $[M+H]^+$ = 1068,4.

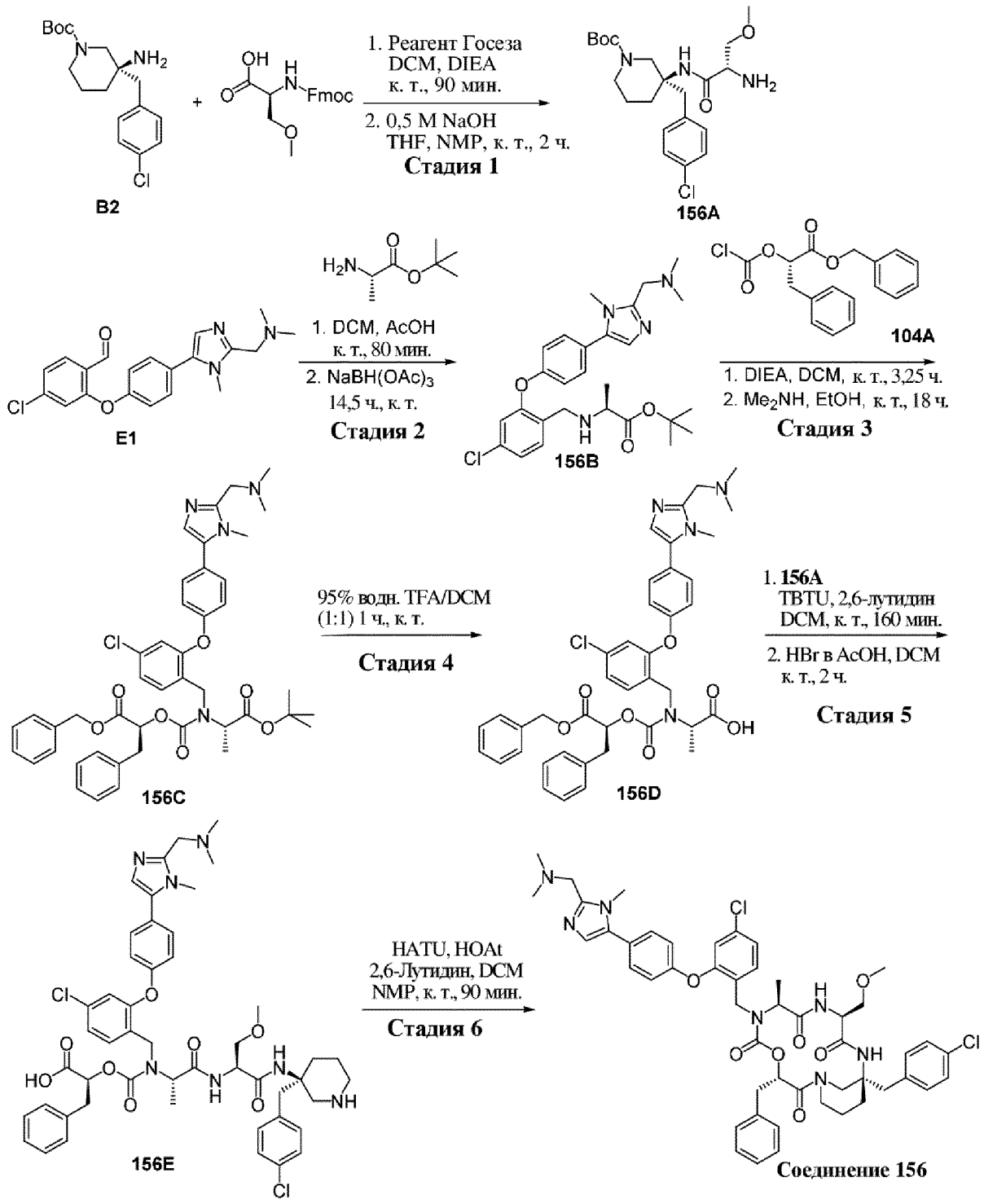
Стадия 2. **Гидрохлорид (3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)-фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-4-окса-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]-гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 78)**

Стадия 2-1. **78A** (38,9 мг, 0,030 ммоль) растворяли в 95% водн. TFA (5 мл), перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Стадия 2-2. К осадку из *стадии 2-1*, растворенному в DCM (30 мл), добавляли HOAt (6,12 мг, 0,045 ммоль) и HATU (45,6 мг, 0,120 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т. Добавляли 2,6-лутидин (0,105 мл, 0,900 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. 15 мин. при к. т., и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Полученный осадок разделяли между EtOAc (40 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,01 M HCl в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **соединения 78** (11,3 мг, 0,011 ммоль, выход 38%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 9; t_R=4,71 минуты; $[M+H]^+$ =

910,3.

Пример 8.10. Синтез гидрохлорида (3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-4-окса-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 156)



Стадия 1. **трет-Бутил-(R)-3-((S)-2-амино-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (156A)**

Стадия 1-1. К Fmoc-Ser(Me)-OH (246 мг, 720 мкмоль) в DCM (3 мл) добавляли

реагент Госеза (0,095 мл, 720 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин. при к. т. и затем добавляли раствор **B2** (195 мг, 600 мкмоль) и DIEA (0,157 мл, 900 мкмоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин. при к. т. и DCM удаляли *in vacuo*.

Стадия 1-2. К осадку из *стадии 1-1*, растворенному в THF (5 мл) и NMP (4 мл), добавляли 0,5 М водн. NaOH (3,6 мл, 1800 мкмоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. THF удаляли *in vacuo* и осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. Na_2CO_3 (5 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. Na_2CO_3 (2 x 5 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: EtOAc/DIEA (98:2); элюент B: EtOAc/MeOH/DIEA (85:15:2)). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **156A** (~ 600 мкмоль) в виде желтого масла. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 10; t_R=0,77 минуты; $[M+H]^+$ = 426,3.

Стадия 2. **трет-Бутил-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-L-аланинат (156B)**

К **E1** (534 мг, 1,444 ммоль) и (S)-трет-бутил 2-аминопропаноат-HCl (393 мг, 2,166 ммоль) добавляли смесь DCM (20 мл) и AcOH (0,331 мл, 5,78 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 80 мин. при к. т. и затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1530 мг, 7,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 14,5 ч. при к. т., DCM удаляли и осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. Na_2CO_3 (30 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. Na_2CO_3 (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: EtOAc/DIEA (98:2); элюент B: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **156B** (347 мг, 0,695 ммоль, выход 48%) в виде желтого масла. Аналитический способ 10; t_R=0,59 минуты, $[M+H]^+$ = 499,5.

Стадия 3. **Бензил-(S)-2-((((S)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)карбамоил)окси)-3-фенилпропаноат (156C)**

Стадия 3-1. К раствору **156B** (278 мг, 0,557 ммоль) в DCM (5 мл) и DIEA (0,389 мл, 2,228 ммоль) добавляли раствор **104A** (408 мг, 1,281 ммоль; см. **пример 8.9**) в DCM (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. 45 мин. при к. т., добавляли дополнительный **104A** (98 мг, 0,306 ммоль) в DCM (1 мл) и продолжали перемешивание в течение 90 мин.

Стадия 3-2. 33% диметиламин в EtOH (0,796 мл, 4,46 ммоль) добавляли к смеси из *стадии 3-1*. Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали

посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент A: EtOAc/DIEA (98:2); элюент B: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)). Чистые фракции объединяли и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **156C** (362 мг, 0,463 ммоль, выход 83%) в виде желтого масла. Аналитический способ 10; t_R=1,13 минуты; $[M+H]^+$ = 781,5.

Стадия 4. **Бензил-(S)-2-((((S)-1-(трет-бутокси)-1-оксопропан-2-ил)(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)карбамоил)окси)-3-фенилпропаноат (156D)**

156C (362 мг, 0,463 ммоль) растворяли в 95% водн. TFA/DCM (1:1) (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **156D** (предположительно 0,463 ммоль) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=0,95 минуты; $[M+H]^+$ = 725,4.

Стадия 5. **Гидрохлорид (4S,7S,11S)-11-бензил-8-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-4-(((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)карбамоил)-7-метил-6,9-диоксо-2,10-диокса-5,8-диазадодекан-12-овой кислоты (156E)**

Стадия 5-1. К **156D** (463 мкмоль) и TBTU (223 мг, 695 мкмоль) добавляли DCM (10 мл) и 2,6-лутидин (1,079 мл, 9260 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т. и затем добавляли раствор **156A** (230 мг, 486 мкмоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 160 мин. при к. т. и DCM удаляли *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением желтого масла. Аналитический способ 10; t_R=1,24 мин.; $[M+H]^+$ = 1132,3.

Стадия 5-2. Осадок из *стадии 5-1* (448 мг, 0,395 ммоль) медленно растворяли в 33 вес. % HBr в AcOH (20 мл) и DCM (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т., затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,01 M HCl в H_2O; элюент B: ACN). После лиофилизации получали партию 1 **156E** (89,8 мг, 0,085 ммоль, выход 18% для **стадии 5** и **стадии 6**) в виде белого твердого вещества и партию 2 **156E** (63,4 мг, 0,060 ммоль, выход 13% для **стадии 5** и **стадии 6**) в виде грязно-белого твердого вещества. Аналитический способ 14; t_R=4,02 минуты; $[M+H]^+$ = 942,3.

Стадия 6. **Гидрохлорид (3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)-фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-4-окса-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]-гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 156)**

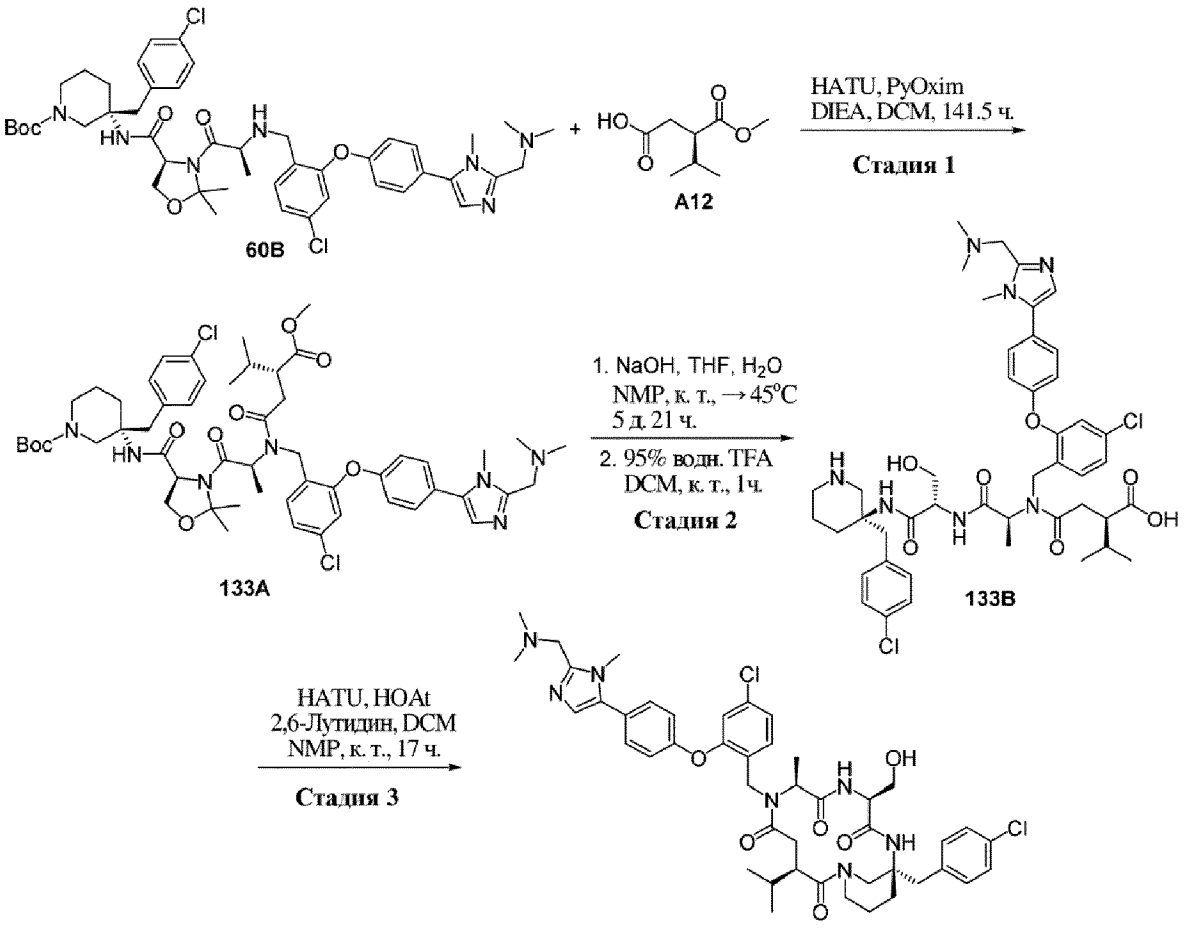
Циклизацию **156E** проводили двумя частями. Часть 1: К раствору **156E**партии 1 (89,4 мг, 0,085 ммоль) в DCM/NMP (14:3) (85 мл) добавляли HOAt (52,0 мг, 0,382 ммоль) и HATU (129 мг, 0,340 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т. и затем добавляли 2,6-лутидин (0,297 мл, 2,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение

90 мин. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Часть 2: К раствору **156E** партии 2 (63,0 мг, 0,060 ммоль) в DCM/NMP (53:10) (63 мл) добавляли HOAt (36,7 мг, 0,269 ммоль) и HATU (91 мг, 0,239 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т. и затем добавляли 2,6-лутидин (0,209 мл, 1,796 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин. при к. т. и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,01 M HCl в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **соединения 156** (55,6 мг, 0,055 ммоль, выход 38%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 14; t_R=5,23 минуты; $[M+H]^+$ = 924,3.

Пример 8.11. Синтез гидрохлорида (3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-3-изопропил-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 133)



Соединение 133

Стадия 1. **трет-Бутил-(R)-3-((S)-3-(N-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)-фенокси)бензил)-N-((R)-3-(метоксикарбонил)-4-метилпентаноил)-L-аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (133A)**

(R)-3-(метоксикарбонил)-4-метилпентановую кислоту (**A12**, 20,90 мг, 120 мкмоль) и HATU (45,6 мг, 120 мкмоль) растворяли в DCM (1 мл) и DIEA (0,026 мл, 150 мкмоль) и перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Затем добавляли раствор **60B** (100 мкмоль) в DCM (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем в течение 2 ч. при температуре 40°C. Добавляли дополнительный DIEA (0,026 мл, 150 мкмоль) и продолжали перемешивание при температуре 40°C в течение 17,5 ч. Добавляли раствор (R)-3-(метоксикарбонил)-4-метилпентановой кислоты (20,90 мг, 120 мкмоль) и PyOxim (68,6 мг, 130 мкмоль) в DCM (1 мл) и DIEA (0,026 мл, 150 мкмоль) (время предварительной активации 2 мин.) и реакционную смесь перемешивали в течение 32 ч. при к. т. Добавляли дополнительный раствор (R)-3-(метоксикарбонил)-4-метилпентановой кислоты (41,8 мг, 240 мкмоль) и HATU (91 мг, 240 мкмоль) в DCM (1 мл) и DIEA (0,052 мл, 300 мкмоль) (время предварительной активации 20 мин.), при этом продолжали перемешивание в течение 88 ч. при к. т. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн.

Na_2CO_3 (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. Na_2CO_3 (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **133A** (~ 100 мкмоль) в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,20 минуты; $[M+H]^+$ = 1032,5.

Стадия 2. **Гидрохлорид (S)-4-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)((S)-1-(((S)-1-(((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-изопропил-4-оксобутановой кислоты (133B)**

Стадия 2-1. К **133A** (0,100 ммоль), растворенному в THF (5 мл), добавляли 0,25 М водн. NaOH (2,000 мл, 500 мкмоль) и полученную смесь перемешивали в течение 90 мин. при к. т. Добавляли дополнительный 0,25 М водн. NaOH (2,000 мл, 500 мкмоль) и продолжали перемешивание в течение 2 ч. при к. т. Снова добавляли 2 М водн. NaOH (0,500 мл, 1000 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Добавляли дополнительные 2 М водн. NaOH (0,500 мл, 1000 мкмоль) и NMP (2 мл) и продолжали перемешивание в течение 16 ч. при к. т. и затем в течение 4 д. 23,5 ч. при температуре 45°C. Реакционную смесь гасили с помощью AcOH (0,115 мл, 2,001 ммоль) и THF удаляли *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (5 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ (5 мл) и солевого раствора (5 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

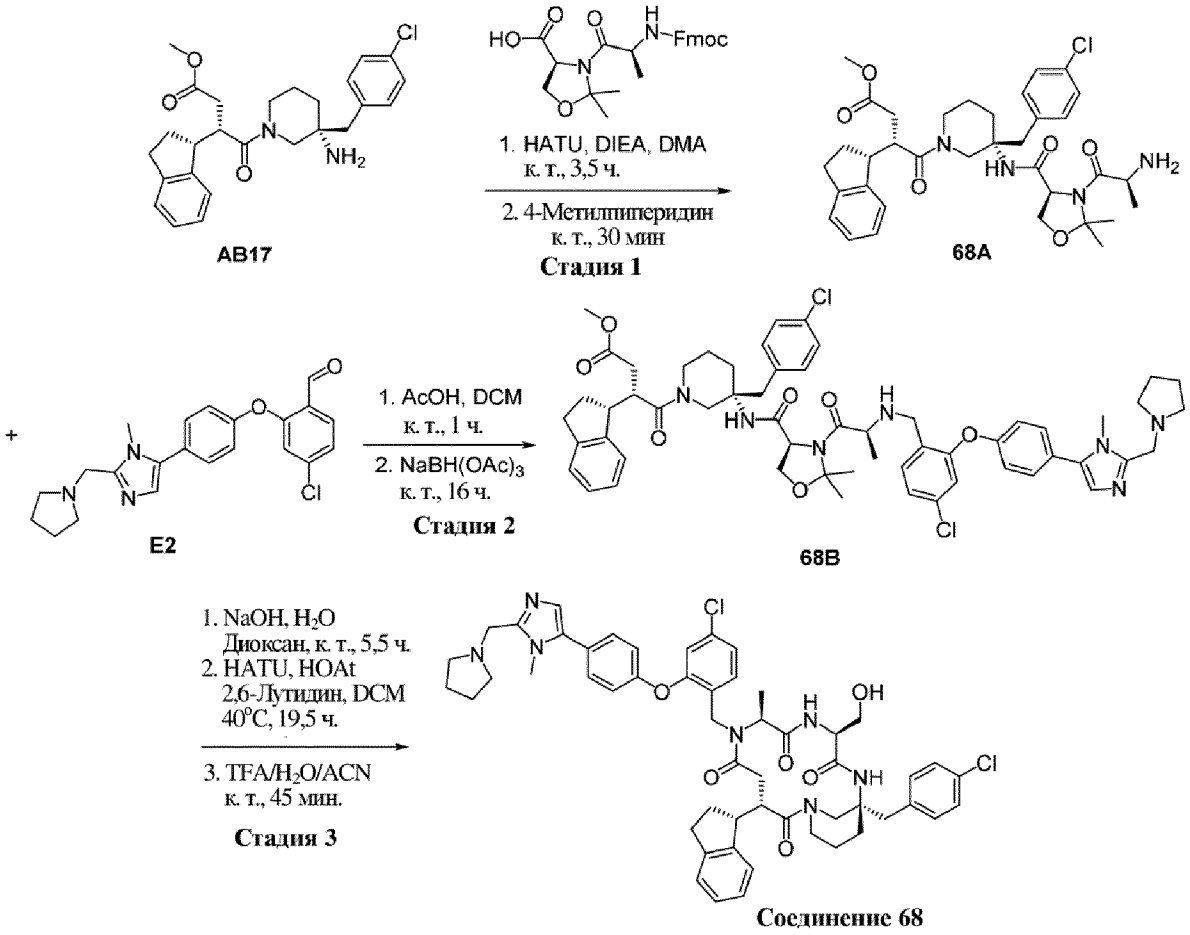
Стадия 2-2. Осадок из *стадии 2-1* растворяли в 95% водн. TFA (7 мл) и DCM (3 мл), перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,01 М HCl в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **133B** (16 мг, 0,016 ммоль, выход 16% для 2 стадий) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 14; t_R=3,37 минуты; $[M+H]^+$ = 878,4.

Стадия 3. **Гидрохлорид (3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-3-изопропил-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]-гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 133)**

К **133B** (16 мг, 0,016 ммоль) в DCM/NMP (3:1) (16 мл) добавляли HATU (24,62 мг, 0,065 ммоль) и HOAt (3,31 мг, 0,024 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. при к. т. и затем добавляли 2,6-лутидин (0,057 мл, 0,486 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч. при к. т., добавляли дополнительный HATU (6,16 мг, 0,016 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,01 М HCl в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **соединения 133** (9,1 мг, 9,55 мкмоль, выход 59%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 9; t_R=4,63 минуты; $[M+H]^+$ = 860,4.

Пример 8.12. Синтез гидрохлорида (3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-

(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 68)



Стадия 1. **Метил-(S)-4-((R)-3-((S)-3-(L-аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)-пиперидин-1-ил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутаноат-трифторацетат (68A)**

Стадия 1-1. К раствору Fmoc-Ala-Ser[psi(Me, Me)pro]-OH (119 мг, 0,270 ммоль) и HATU (103 мг, 0,270 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли DIEA (0,061 мл, 0,351 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 мин. при к. т. и затем добавляли раствор **AB17** (123 мг, 0,270 ммоль) в DMA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 ч. при к. т.

Стадия 1-2. 4-метилпиперидин (1 мл) добавляли к смеси из *стадии 1-1*. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и затем гасили путем добавления AcOH (1,5 мл) и H_2O (2 мл). Полученный раствор непосредственно подвергали препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: ACN). Чистую фракцию объединяли и лиофилизировали с получением **68A** (120,6 мг, 0,157 ммоль, выход 58,1%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=1,11; $[M+H]^+$ = 653,2.

Стадия 2. **Метил-(S)-4-((R)-3-((S)-3-((4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-L-аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-**

карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-4-оксобутаноат (68B)

68A (120,0 мг, 0,156 ммоль) и **E2** (74,3 мг, 0,188 ммоль) растворяли в смеси DCM (8 мл) и AcOH (0,036 мл, 0,626 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (166 мг, 0,782 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т., и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Полученный осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. Na_2CO_3 (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. Na_2CO_3 (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **68B** (159 мг, 0,154 ммоль, выход 98%) в виде бежевой пены. Продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 10; t_R=1,11 минуты; $[M+H]^+$ = 1032,3.

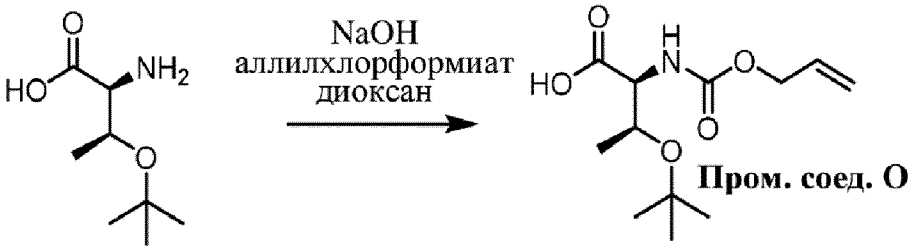
Стадия 3. **Гидрохлорид (3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 68)**

Стадия 3-1. К **68B** (159 мг, 0,154 ммоль), растворенному в диоксане (8 мл) и H_2O (2 мл), добавляли 1 М водн. NaOH (0,616 мл, 0,616 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5,5 ч. при к. т. и затем гасили путем добавления раствора 1 М водн. HCl (0,462 мл, 0,462 ммоль) в H_2O (0,92 мл). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением бежевого твердого вещества. Аналитический способ 10; t_R=1,05 минуты; [M+H] = 1018,3.

Стадия 3-2. К раствору осадка из *стадии 3-1* (154 мкмоль) в DCM (154 мл) добавляли HOAt (21,0 мг, 154 мкмоль) и HATU (234 мг, 616 мкмоль) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т. Добавляли 2,6-лутидин (0,538 мл, 4620 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 19,5 ч. при температуре 40°C и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

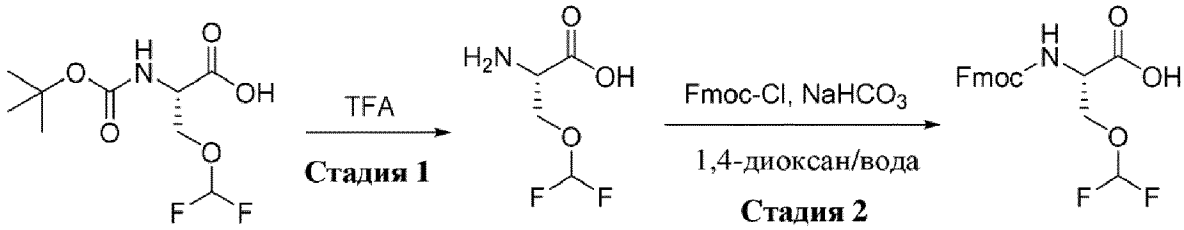
Стадия 3-3. Осадок из *стадии 3-2* растворяли в ACN/H_2O (5:3) (8 мл) и добавляли 95% водн. TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. при к. т., затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали. Продукт (соль TFA) растворяли в EtOAc (100 мл) и органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 5 мл) и солевого раствора (5 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок растворяли в ACN/H_2O (1:1) (40 мл) и добавляли 0,1 М водн. HCl (4,5 мл). После лиофилизации получали **соединение 68** (40,6 мг, 38,1 мкмоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 9; t_R =5,02 минуты; $[M+H]^+$ = 960,3.

Пример 8.13. Синтез (2*S*,3*S*)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)-3-(*трет*-бутокси)бутановой кислоты (промежуточное соединение O)



В круглодонную колбу, содержащую *O*-*трет*-бутил-*L*-алло-треонин (2,3 г, 13,13 ммоль) в NaOH (26,9 мл, 26,9 ммоль) и охлажденную на ледяной бане, по каплям через капельную воронку добавляли аллилхлорформиат (1,54 мл, 14,44 ммоль) в диоксане (15 мл). Затем добавляли дополнительный 1 н. NaOH до тех пор, пока pH не составлял приблизительно 9-10. Полученную смесь нагревали до к. т. и обеспечивали перемешивание в течение 2 ч. с завершением реакции. Реакционную смесь переносили в делительную воронку и дважды промывали с помощью эфира. Водную фазу собирали, подкисляли до pH ~2 и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением после высушивания промежуточного соединения **O** (**пром. соед. O**) в виде масла (3 г, выход 88%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, дихлорметан-d_2) δ ppm 1,16-1,35 (m, 12 H) 3,70 (s, 2 H) 3,98-4,09 (m, 1 H) 4,35 (dd, *J*=8,31, 4,89 Гц, 1 H) 4,61 (d, *J*=5,38 Гц, 2 H) 5,25 (dq, *J*=10,51, 1,39 Гц, 1 H) 5,30-5,56 (m, 1 H) 5,86-6,08 (m, 1 H). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример 8.14. Синтез *N*-(((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-*O*-(дифторметил)-*L*-серина (промежуточное соединение P)



***N*-(*трет*-Бутоксикарбонил)-*O*-(дифторметил)-*L*-серин (P-1)**

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с описанным в литературном источнике примером, описанном в патенте US2015/218212 A1, 2015.

Стадия 1. **O-(Дифторметил)-*L*-серин (P-2)**.

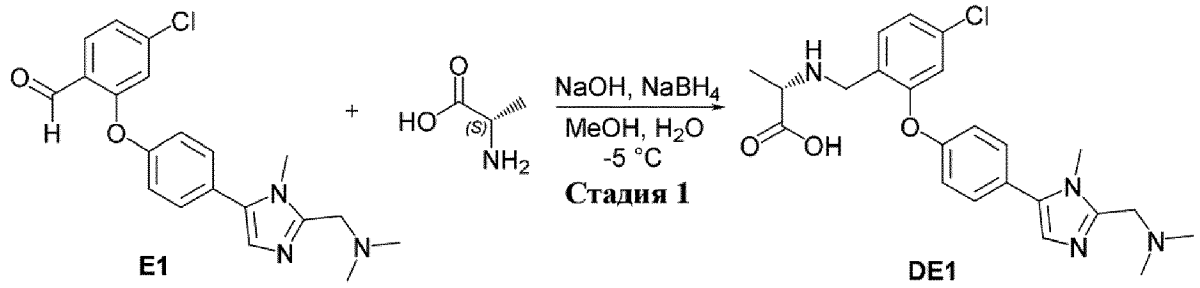
К раствору **P-1** (1,56 г, 6,11 ммоль) в безводном DCM (объем: 20 мл) добавляли TFA (7,06 мл, 92 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок разбавляли с помощью толуола (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Данный процесс повторяли еще дважды с получением **P-2** (0,948 г, 100%), который применяли на следующей стадии

без дополнительной очистки. MS [M+H] =156,0.

Стадия 2. ***N*-(((9*H*-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-*O*-(дифторметил)-*L*-серин (промежуточное соединение P).**

P-2 (0,948 г, 6,11 ммоль) растворяли в смеси диоксана (40 мл) и воды (20 мл) и охлаждали до температуры 0°C. Добавляли бикарбонат натрия (30,8 г, 36,7 ммоль), затем через мин. добавляли Fmoc-Cl (1,739 г, 6,72 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч. и затем при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли EtOAc и реакционную смесь промывали с помощью H_2O, 1 н. HCl и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-100% EtOAc/гептан) с получением после высушивания в условиях высокого вакуума **пром. соед. P** в виде белого твердого вещества (1,6 г, 4,24 ммоль, 69,4%). MS [M+H] =378,1.

Пример 8.14. Синтез (4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-L-аланина (DE1)

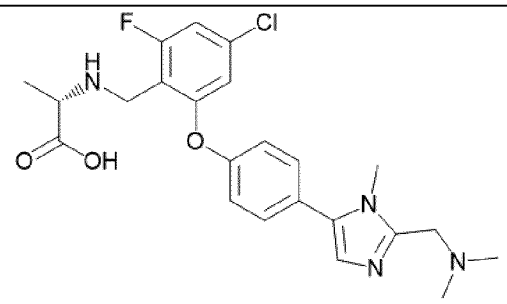
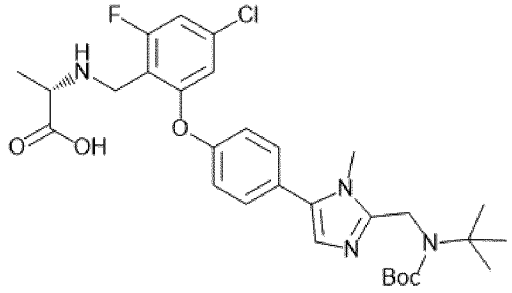
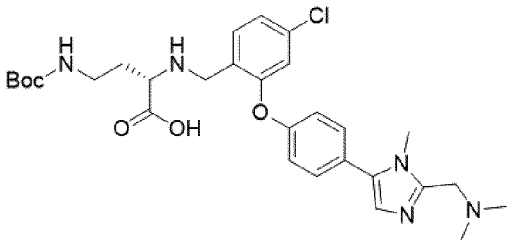


К суспензии L-аланина (257 мг, 2,88 ммоль) в MeOH (4 мл) и воде (0,4 мл) при к. т. добавляли NaOH (115 мг, 2,88 ммоль). Обеспечивали перемешивание полученной смеси в течение 30 мин. при к. т. и затем добавляли **E1** (1,02 г, 2,74 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до температуры -5°C и обеспечивали перемешивание в течение 1 ч. Частями добавляли $NaBH_4$ (42 мг, 1,1 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру реакционной смеси ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч., затем гасили путем добавления воды по каплям до тех пор, пока не завершалось выделение газа, концентрировали при пониженном давлении. Водный осадок экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Отделенную водную фазу загружали на слой Dowex®. Слой элюировали с помощью воды, затем 2 M NH_4OH в воде. Объединенные водные фильтраты лиофилизировали с получением белого твердого вещества, которое затем растворяли в воде. Водную фазу подкисляли до pH 7, несколько раз экстрагировали с помощью 20% IPA в $CHCl_3$ (100 мл), разбавляли с помощью солевого раствора и подвергали обратной экстракции с помощью раствора 20% IPA в $CHCl_3$. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **DE1** в виде белого твердого вещества (510 мг, 42%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 7; t_R=0,49 минуты; MS $[M+H]^+$ = 443,3.

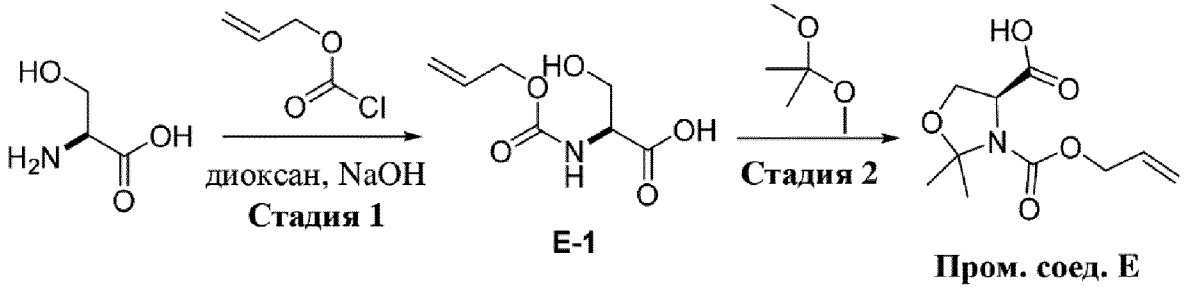
Следующие промежуточные соединения в **таблице 12** получали в соответствии с

процедурой, описанной в примере 8.14 для **DE1**.

Таблица 12.

№ BB	Структура	Химическое название
DE2		(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-L-аланин
DE3		(2-(4-(2-(((трет-Бутоксикарбонил)(трет-бутил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-L-аланин
DE4		(S)-4-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)бутановая кислота

Пример 8.15. Синтез (*S*)-3-((аллилокси)карбонил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение E)



Стадия 1. **(*S*)-2-(((Аллилокси)карбонил)амино)-3-гидроксипропановая кислота (E-1)**

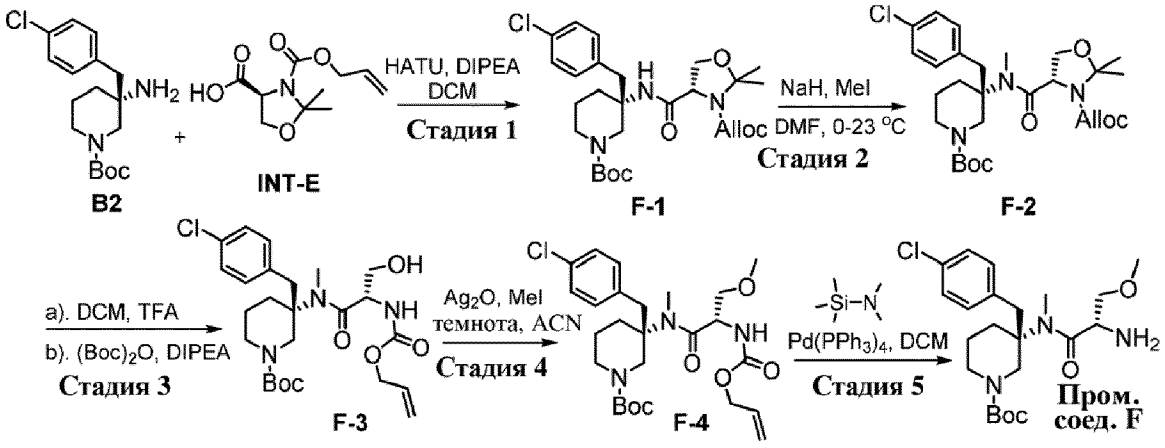
В круглодонную колбу, содержащую L-серин (20,14 г, 192 ммоль), добавляли NaOH (1 М, 393 мл, 393 ммоль). Полученную смесь охлаждали с применением ледяной бани и по каплям через капельную воронку добавляли аллилхлорформиат (24,5 мл, 230 ммоль) в диоксане (151 мл). Добавляли дополнительный NaOH (1 М) до тех пор, пока pH не составлял приблизительно pH=9-10. Реакционную смесь нагревали до к. т., перемешивали в течение ночи, переносили в делительную воронку и дважды экстрагировали с помощью эфира. Водную фазу подкисляли до pH 2,5 и три раза экстрагировали с помощью EtOAc.

Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 21 г необходимого продукта. Извлекали дополнительный продукт из водной фазы путем добавления солевого раствора и экстрагирования дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением еще 6 г **E-1** (75%), который применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. **(*S*)-3-((Аллилокси)карбонил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоновая кислота (промежуточное соединение E)**

В круглодонную колбу, содержащую **E-1** (21 г, 111 ммоль) в DCM (129 мл), добавляли *p*-TsOH (2,11 г, 11,10 ммоль) и диметоксипропан (93 г, 890 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали с обратным холодильником в течение 2 ч. Источник тепла удаляли и реакционной смеси обеспечивали перемешивание при к. т. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и поглощали в EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью насыщенного водн. Na_2CO_3. Отделенную водную фазу подкисляли до pH ~2 с помощью 6 н. HCl. Водную фазу дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали с помощью воды и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **пром. соед. E** (6 г, 26,2 ммоль). Продукт применяли на следующей стадии без очистки.

Пример 8.16. Синтез (*R*)-*трет*-бутил-3-((*S*)-2-амино-3-метокси-*N*-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение F)



Стадия 1. **(*S*)-Аллил-4-(((*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)карбамоил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат (F-1)**

К суспензии **B2** (4,96 г, 15,27 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли DIPEA (6,38 мл, 45,8 ммоль) и **пром. соед. E** (3,5 г, 15,27 ммоль). Полученную смесь охлаждали до температуры 0°C и добавляли HATU (6,39 г, 16,80 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение ночи, разбавляли с помощью DCM (100 мл) и дважды промывали с помощью 5% водного раствора $NaHCO_3$ и солевого

раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-60% EtOAc в гептане) с получением **F-1** (6,1 г, 11,38 ммоль, 74,5%) в виде белой пены. Аналитический способ 5; t_R=1,28 минуты; MS $[M+H]^+$ = 536,3.

Стадия 2. **(*S*)-Аллил-4-(((*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)(метил)карбамоил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат (F-2)**

К раствору **F-1** (6,1g, 11,38 ммоль) в безводном DMF (50 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота частями добавляли NaH (1,00 г, 25,03 ммоль) в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч. (становилась светло-коричневой), и добавляли MeI (2,85 мл, 45,5 ммоль), и продолжали перемешивание при температуре 0°C в течение 6,5 ч. Как только LCMS показывала полное расходование исходного материала, реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водн. $NaHCO_3$. Полученный желтый осадок собирали путем вакуумной фильтрации и повторно растворяли в EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью воды, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **F-2** (6,37 г, 11,58 ммоль, количественный) в виде желтой пены. Аналитический способ 5: t_R=1,12 минуты; MS $[M+H]^+$ = 550,0.

Стадия 3. **(*R*)-*трет*-Бутил-3-((*S*)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)-3-гидрокси-*N*-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат, аллил-((*S*)-1-(((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)(метил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамат (F-3)**

К раствору **F-2** (1 г, 1,818 ммоль) в DCM (25 мл) по каплям добавляли 0,2 M TFA в DCM (136 мл, 27,3 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч. при к. т. добавляли дополнительный DCM (100 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили и промывали с помощью насыщенного водн. $NaHCO_3$. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до приблизительно 50 мл при пониженном давлении.

К вышеуказанному раствору добавляли TEA (0,507 мл, 3,64 ммоль) и $(Boc)_2O$ (0,211 мл, 0,909 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч., разбавляли с помощью 100 мл EtOAc и промывали с помощью 50 мл насыщенного водн. раствора $NaHCO_3$. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-100% EtOAc и гексаны) с получением **F-3** (615 мг, 1,206 ммоль, 66,3%) в виде белой пены. Аналитический способ 5; t_R=1,13 минуты; MS $[M+H]^+$ = 510,4.

Стадия 4. **(*R*)-*трет*-Бутил-3-((*S*)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)-3-метокси-*N*-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (F-4).**

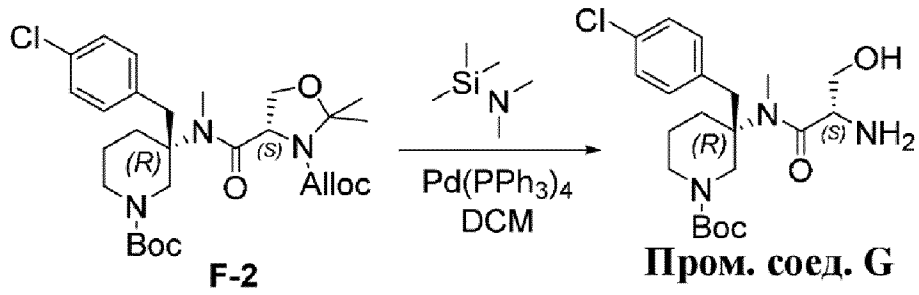
К раствору **F-3** (615 мг, 1,206 ммоль) в безводном ACN (10 мл) добавляли Ag_2O

(1397 мг, 6,03 ммоль) и MeI (0,754 мл, 12,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере азота в темноте в течение ночи (16 ч.). LCMS показывала, что основным продуктом является необходимый продукт. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением **F-4** в виде белой пены (591 мг, 1,128 ммоль, 94%). Аналитический способ 5; t_R=1,23 минуты; MS $[M+H]^+$ = 524,0.

Стадия 5. **(*R*)-*трет*-Бутил-3-((*S*)-2-амино-3-метокси-*N*-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение F).**

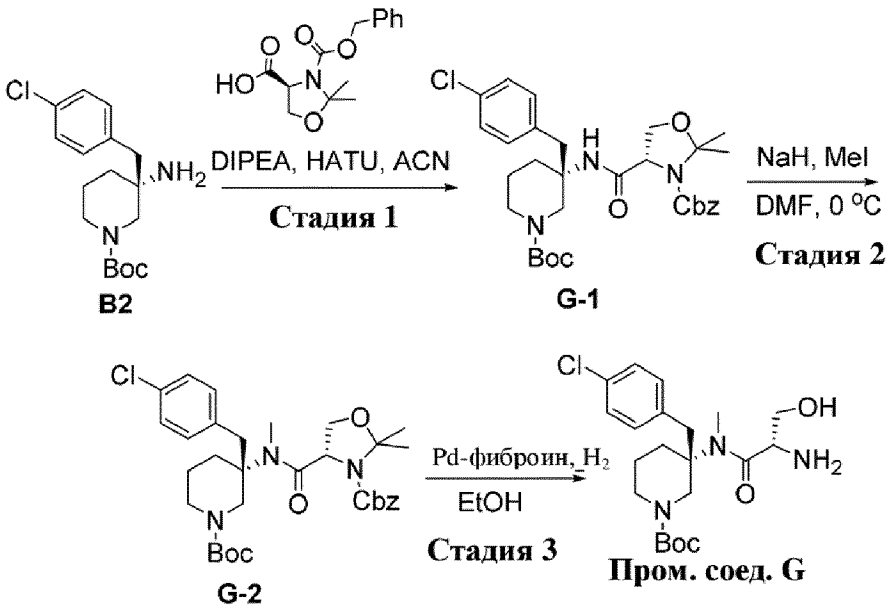
К раствору **F-4** (591 мг, 1,128 ммоль) и *N, N*,1,1,1-пентаметилсиланамина (793 мг, 6,77 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (65,2 мг, 0,056 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выпаривали до сухого состояния. Полученное масло **пром. соед. F** применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5; t_R=1,07 минуты; MS $[M+H]^+$ = 440,2.

Пример 8.17. Синтез (*R*)-*трет*-бутил-3-((S)-2-амино-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение G)



В колбу, содержащую **F-2** (2,1 г, 3,82 ммоль) и *N, N*-диметилтриметилсилиламин (2,69 г, 22,91 ммоль), добавляли DCM (10 мл), затем $Pd(PPh_3)_4$ (0,221 г, 0,191 ммоль). Полученную смесь барботировали с помощью N_2 в течение 5 мин. и затем перемешивали при к. т. в N_2-атмосфере в течение 90 мин. Добавляли воду (0,2 мл) и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта **пром. соед. G** в качестве основного продукта, исходя из LC/MS. Материал применяли на следующей стадии без очистки.

В качестве альтернативы, **пром. соед.-G** можно получать как показано ниже начиная с **B2**, как показано на схеме ниже.



Стадия 1. **(*S*)-Бензил-4-(((*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)карбамоил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат (G-1)**

К раствору промежуточного соединения **B2** (524 мг, 1,613 ммоль) в безводном ACN (5 мл) добавляли DIPEA (0,563 мл, 3,23 ммоль) и (*S*)-3-((бензилокси)карбонил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоновую кислоту (496 мг, 1,774 ммоль) с последующим добавлением HATU (675 мг, 1,774 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с использованием ISCO (осуществляя элюирование с помощью 0-50% EtOAc в гептане) с получением **G-1** (817 мг, 1,394 ммоль, 86%) в виде белой пены. Аналитический способ 5: t_R=1,34 минуты; MS $[M+H]^+$ -100= 486,3.TLC: Rf=0,53; EtOAc/гептан 1:1.

Стадия 2. **Бензил-4-(((*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)(метил)карбамоил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат (G-2).**

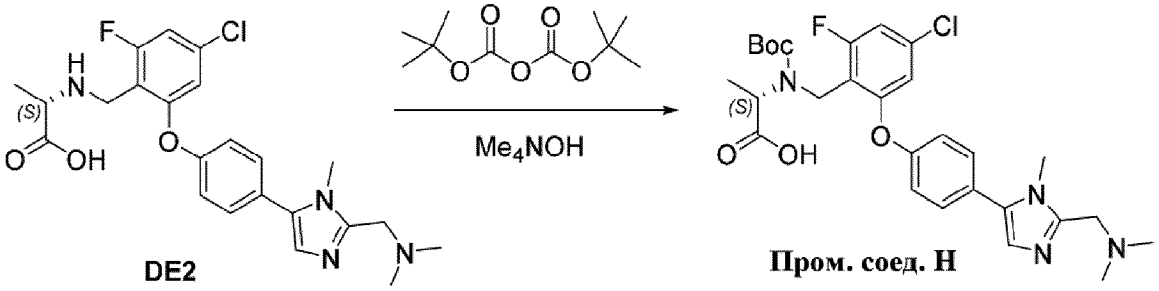
К раствору **G-1** (560 мг, 0,955 ммоль) в безводном DMF (15 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли 60% (в минеральном масле) NaH (76 мг, 1,911 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. и добавляли MeI (0,179 мл, 2,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 60 мин. LCMS все еще показывала наличие исходного материала. Добавляли дополнительный 1,0 экв. NaH и продолжали перемешивание в течение дополнительных 30 мин. Добавляли дополнительный MeI и реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин., и затем гасили с помощью насыщенного водн. $NaHCO_3$ и воды. Полученный белый осадок собирали путем вакуумной фильтрации и повторно растворяли в EtOAc. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением **G-2** (500 мг, 0,833 ммоль, 87%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5:

t_R=1,36 минуты; MS $[M+H]^+$ = 600,4.

Стадия 3. **(3*R*)-*трет*-Бутил-3-(2-амино-3-гидрокси-*N*-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (пром. соед. G).**

К смеси **G-2** (660 мг, 1,100 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли Pd-фиброин (731 мг, 0,110 ммоль) в атмосфере азота. К полученной смеси прилаживали баллон с водородом и перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Добавляли еще 731 мг Pd-фиброина и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Баллон с водородом отсоединяли и перед тем как подвергали действию воздуха реакционный флакон продували с помощью азота три раза. Реакционную смесь фильтровали через слой предварительно смоченного (с помощью DCM) Celite® и промывали с помощью дополнительного DCM. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% ACN вода, содержащая 0,1% NH_4OH) с получением **пром. соед. G** (57 мг, 0,134 ммоль, 12,2%). Аналитический способ 5; t_R=0,97 минуты; MS $[M+H]^+$ = 426,4.

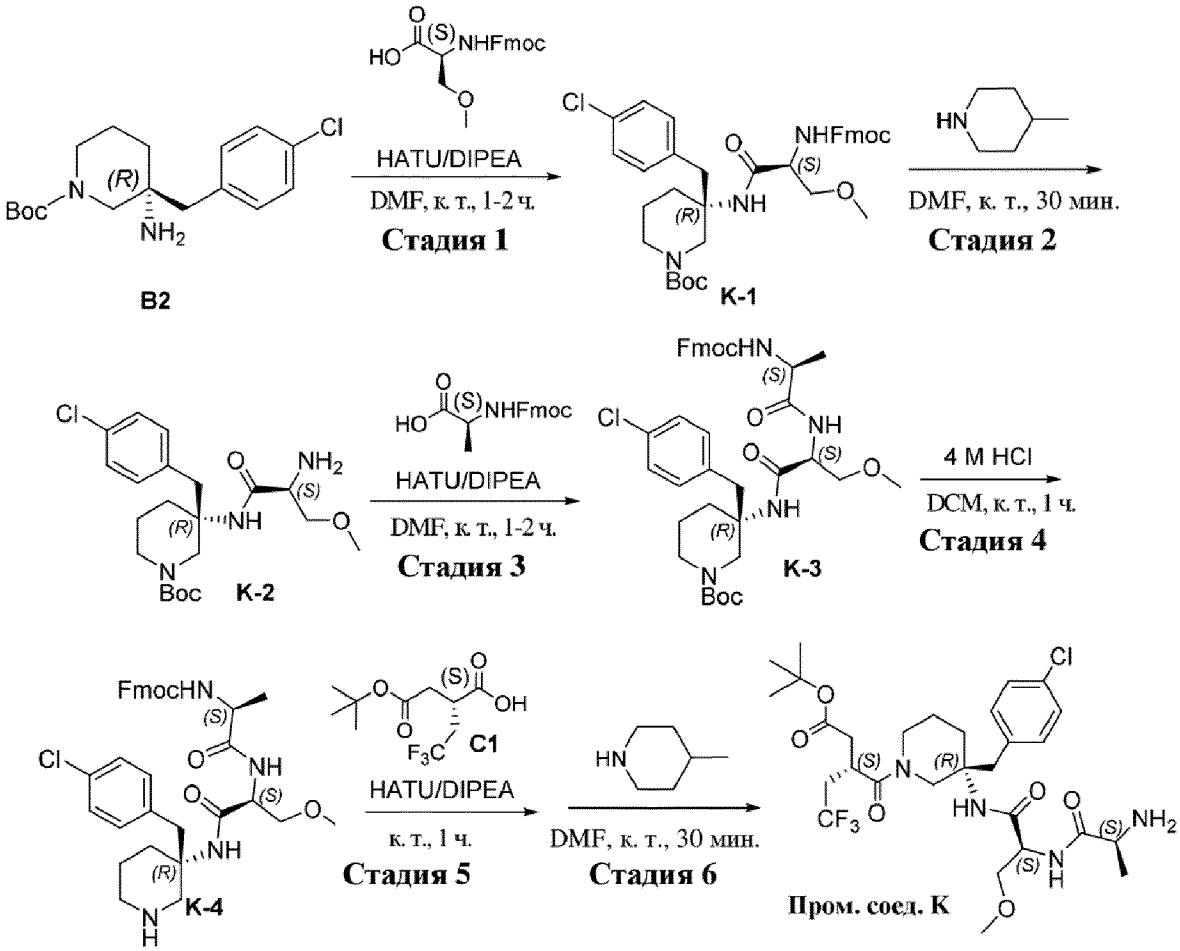
Пример 8.18. Синтез N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-L-аланина (промежуточное соединение H)



DE2 **Пром. соед. H**

К взвеси, содержащей **DE2** (12,85g, 27,9 ммоль) в ACN (232 мл), добавляли пентагидрат гидроксида тетраметиламмония (2,54 г, 27,9 ммоль) при к. т. Полученную взвесь перемешивали в течение 20 мин. и добавляли ангидрид Boc (9,13 г, 41,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем гасили с помощью воды и концентрировали при пониженном давлении с удалением избытка ACN. pH полученной водной фазы регулировали до pH ~5,5 с помощью 1 н. HCl и дважды экстрагировали с помощью 2-метилтетрагидрофурана. Органические фазы объединяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением после высушивания в условиях высокого вакуума **пром. соед. H** (12,92 г, 83%).

Пример 8.19. Синтез *трет*-бутил-(*S*)-3-((*R*)-3-((S)-2-((*S*)-2-аминопропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноата (промежуточное соединение K)



Стадия 1. ***трет*-Бутил-(*R*)-3-((*S*)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (K-1)**

К раствору Fmoc-Ser(OMe)-OH (2,84 г, 8,31 ммоль, 1,08 экв.) в DMF (25 мл) добавляли HATU (3,16 г, 8,31 ммоль, 1,08 экв.) и DIPEA (2,69 мл, 15,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 мин. и затем одной частью добавляли раствор **B2** (2,5 г, 7,70 ммоль) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. и затем разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу дважды промывали с помощью 5% водного раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **K-1** (5,66 г) в виде светло-желтой пены, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 7: t_R=1,39 минуты; MS $[M+Na]^+$ = 670,2.

Стадия 2. ***трет*-Бутил-(*R*)-3-((*S*)-2-амино-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (K-2)**

К раствору **K-1** (5,66 г, 7,68 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли 4-метилпиперидин (10 мл, 85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния. Осадок разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью H_2O и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **K-2** (6,42 г) в виде светло-желтого

твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5; t_R=1,09 минуты; MS $[M+H]^+$ = 426,3.

Стадия 3. ***трет*-Бутил-(*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (K-3)**

К раствору Fmoc-Ala-OH (4,79 г, 15,37 ммоль) в DMF (45 мл) добавляли HATU (5,85 г, 15,37 ммоль) и DIPEA (6 мл, 34,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 мин. и затем одной частью добавляли раствор **K-2** (6,42 г, 7,69 ммоль) в DMF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. и затем разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу дважды промывали с помощью 5% водного раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-100% EtOAc/гептан) с получением **K-3** (1,69 г, 30,6%) в виде желтой пены. Аналитический способ 5; t_R=1,34 минуты; MS $[M+H]^+$ = 719,5.

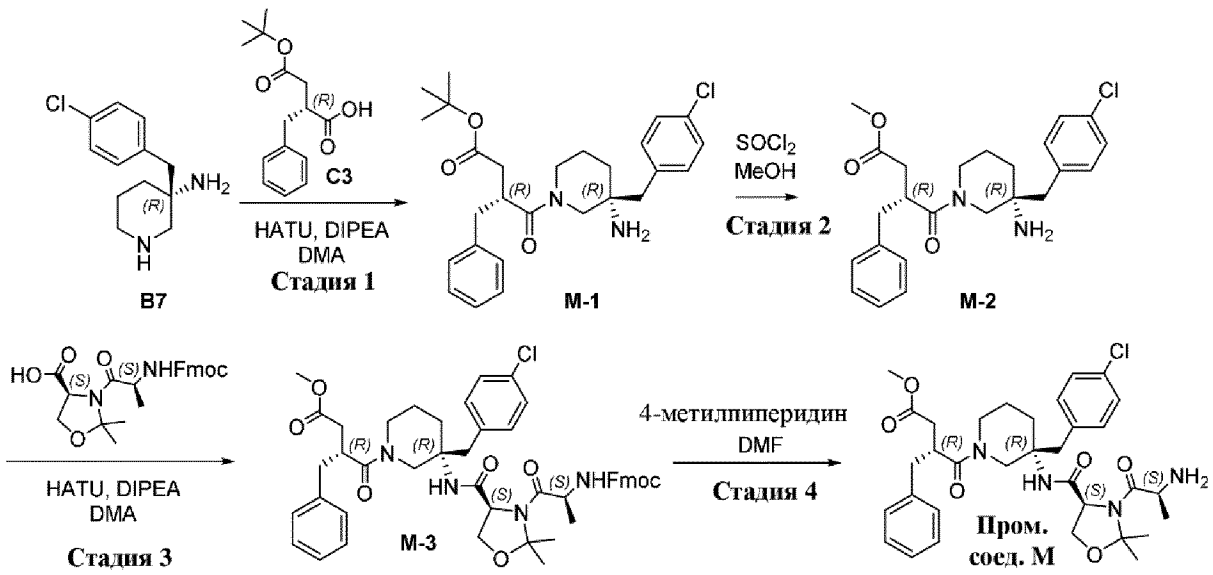
Стадия 4. **(9*H*-Флуорен-9-ил)метил-((*S*)-1-(((*S*)-1-(((*R*)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (K-4)**

К раствору **K-3** (1,69 г, 2,35 ммоль) в DCM (5 мл) по каплям добавляли HCl в диоксане (12 мл, 48,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем концентрировали с получением **K-4** (1,8 г) в виде желтой пены, которую непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5; t_R=1,18 минуты; MS $[M+H]^+$ = 619,3.

Стадии 5 и 6. ***трет*-Бутил-(*S*)-3-((*R*)-3-((S)-2-((*S*)-2-аминопропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (промежуточное соединение K)**

К раствору **A14** (0,72 г, 2,81 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (1,077 г, 2,83 ммоль) и DIPEA (2,06 мл, 11,81 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 мин. и затем раствор **K-4** (1,8 г, 2,36 ммоль) в DMF (5 мл) был в одной части. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем одной частью добавляли 4-метилпиперидин (4,5 мл, 38,1 ммоль, 16 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обратной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% ACN /H_2O с 0,1% NH_4OH) с получением **пром. соед. K** в виде грязно-белой пены. Аналитический способ 4; t_R=1,88 минуты; MS $[M+H]^+$ = 635,4.

Пример 8.20. Синтез соли трифторуксусной кислоты и (*R*)-метил-4-((*R*)-3-((*S*)-3-((*S*)-2-аминопропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-бензил-4-оксобутаноата (промежуточное соединение M)



Стадия 1. **(*R*)-*трет*-Бутил-4-((*R*)-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-бензил-4-оксобутаноат (M-1)**

Во флакон, содержащий **C3** (244 мг, 0,924 ммоль) в DMA (4 мл), при комнатной температуре несколькими частями добавляли DIPEA (0,323 мл, 1,848 ммоль) и HATU (358 мг, 0,942 ммоль). Как только добавление завершали, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 15 мин. и затем по каплям добавляли в другой флакон, содержащий **B7** (275 мг, 0,924 ммоль) в DMA (1,5 мл) и DIPEA (0,807 мл, 4,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем переносили в делительную воронку, разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного водн. бикарбоната натрия и солевого раствора (x 3). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **M-1** (435 мг, количественный выход), который переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 2. **(*R*)-Метил-4-((*R*)-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-бензил-4-оксобутаноат (M-2)**

В круглодонную колбу, содержащую **M-1** (435 мг, 0,924 ммоль) в безводном метаноле (18 мл) и охлажденную на ледяной бане, по каплям добавляли тионилхлорид (1,35 мл, 18,47 ммоль). Когда добавление завершали, полученную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи с завершением реакции. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с нагреванием на водяной бане при температуре 30°C. Неочищенное масло растворяли в EtOAc, промывали с помощью полунасыщенного водного раствора бикарбоната натрия и затем промывали с помощью солевого раствора. Отделенную органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **M-2** (408 мг, количественный выход), который переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 3. **(*R*)-Метил-4-((R)-3-((*S*)-3-((S)-2-((((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-бензил-4-оксобутаноат (M3)**

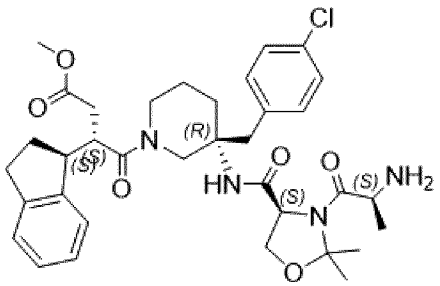
Во флакон, содержащий **M-2** (408 мг, 0,951 ммоль) и (*S*)-3-((S)-2-((((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоновую кислоту (417 мг, 0,951 мг), перемешивая добавляли DMA (4,7 мл) и DIPEA (0,249 мл, 1,427 ммоль). Затем одной частью добавляли HATU (362 мг, 0,951 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи для завершения реакции. Добавляли EtOAc и реакционную смесь переносили в делительную воронку и промывали с помощью полунасыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали три раза с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-55% DCM/EtOAc) с получением **M-3** (660 мг, 82%) после концентрирования чистых фракций при пониженном давлении.

Стадия 4. **Соль трифторуксусной кислоты и (*R*)-метил-4-((*R*)-3-((*S*)-3-((*S*)-2-аминопропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-бензил-4-оксобутаноата (промежуточное соединение M)**

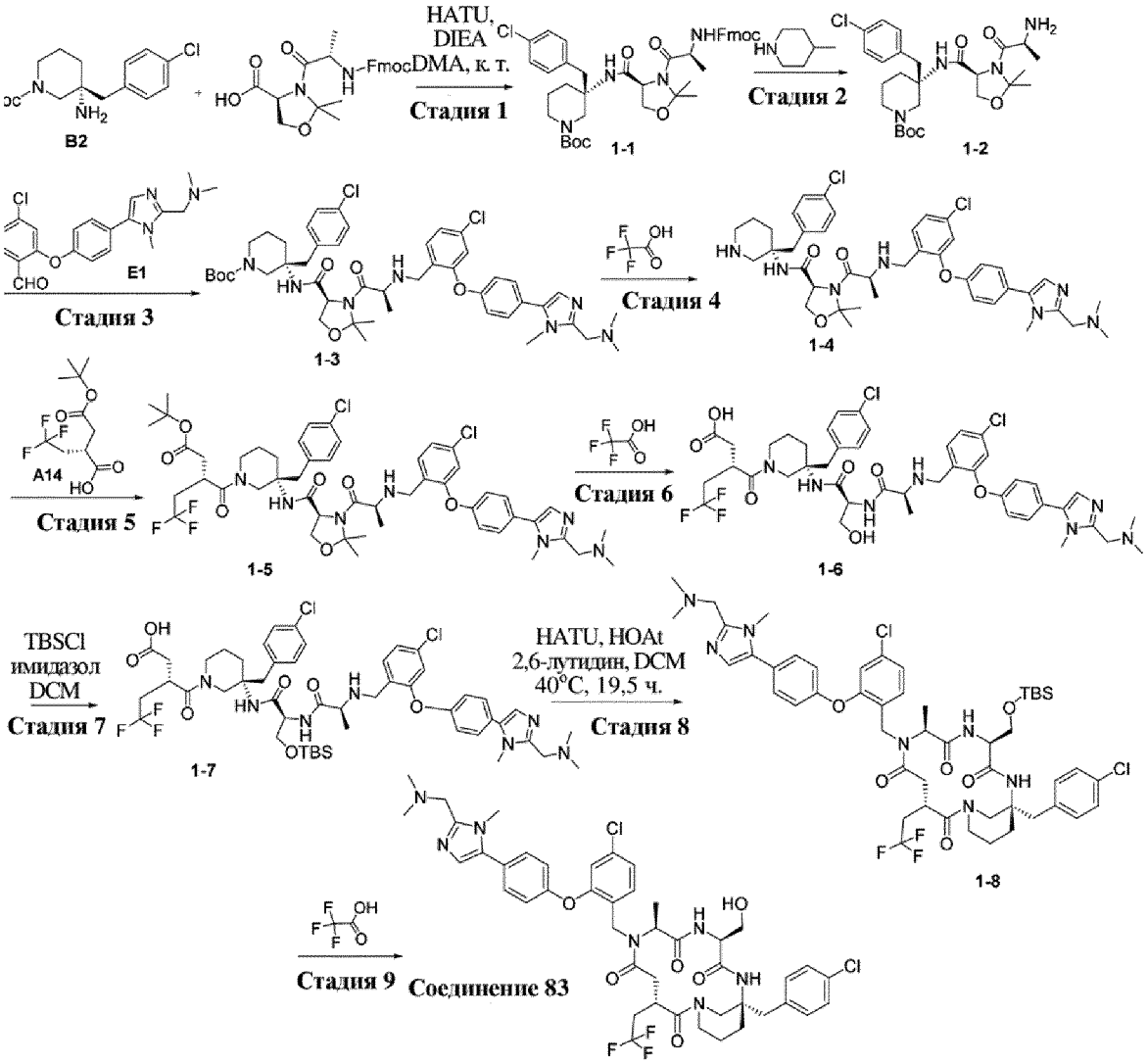
В круглодонную колбу, содержащую **M-3** (660 мг, 0,777 ммоль) в DMF (5 мл), добавляли 4-метилпиперидин (2,75 мл, 23,31 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 35 мин. Полученную белую взвесь охлаждали на ледяной бане и гасили с помощью добавления по каплям уксусной кислоты (1,56 мл, 27,2 ммоль). Затем добавляли воду (0,5 мл) и взвесь фильтровали, и фильтрат очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой на колонке C18 (осуществляя элюирование с помощью 30-70% вода/ACN, 0,1% TFA) в три введения. После сублимационного высушивания из чистых фракций получали **пром. соед. M** в виде белого порошка (576 мг, количественный выход).

Следующее промежуточное соединение в таблице 13 получали в соответствии с процедурой, описанной для 8.20 для **промежуточного соединения M**.

Таблица 13.

№ ВВ	Структура	Химическое название
M2		Метил-(*S*)-4-((*R*)-3-((S)-3-(L-аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-оксобутаноат

Пример 8.21. Синтез (3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-лор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 83)



Стадии 1-2. **(*R*)-*трет*-Бутил-3-((*S*)-3-((S)-2-аминопропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (1-2)**

К раствору **B2** (2,5 г, 7,70 ммоль) и Fmoc-Ala-Ser[psi(Me, Me)pro]-OH (3,64 г, 8,31 ммоль) в DMF (30,8 мл) добавляли DIEA (2,69 мл, 15,39 ммоль), затем одной частью HATU (3,16 г, 8,31 ммоль) в виде твердого вещества. Полученную прозрачную желтую смесь перемешивали в течение ночи.

К реакционной смеси, содержащей необходимое промежуточное соединение **1-1**, добавляли 4-метилпиперидин (3,63 мл, 30,8 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 3 ч. при к. т. Добавляли метанол и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении (при 50°C) для удаления DMF. Полученное твердое вещество затем поглощали в большом количестве EtOAc и дважды промывали с помощью полунасыщенного раствора бикарбоната натрия и солевого раствора. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **1-2** в виде белого твердого вещества (3,5 г, ~выход 90%; содержит некоторое количество Fmoc-аддукта), которое переносили на следующую стадию без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,07

мин., $[M+H]^+$ = 523,2.

Стадия 3. **(*R*)-*трет*-Бутил-3-((*S*)-3-((S)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (1-3)**

В круглодонную колбу, содержащую **1-2** (3,5 г, 6,69 ммоль) и **E1** (2,72 г, 7,36 ммоль), растворенные в DCM (268 мл), добавляли уксусную кислоту (1,532 мл, 26,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем двумя частями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (7,09 г, 33,5 ммоль) в виде твердого вещества. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали. Полученный осадок разбавляли с помощью EtOAc и воды. Органическую фазу дважды промывали с помощью насыщенного $NaHCO_3$ дважды и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-10% DCM/MeOH) с получением **1-3** (4,4 г, 5,02 ммоль, выход 75,0%) в виде грязно-белого твердого вещества. Аналитический способ 5, t_R=1,33 мин., $[M+H]^+$ = 876,2

Стадия 4. **(*S*)-3-((*S*)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропаноил)-N-((*R*)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамид (1-4)**

В круглодонную колбу, содержащую **1-3** (4,4 г, 5,02 ммоль) в ACN (60 мл) и воде (5 мл), охлажденный на ледяной бане, по каплям добавляли TFA (30,9 мл, 401 ммоль) в течение двух минут. Ледяную баню удаляли и продолжали перемешивание при к. т. в течение 45 мин. Добавляли дополнительный TFA (прибл. 10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. и затем концентрировали при пониженном давлении с удалением большей части растворителя. Полученный осадок осторожно обрабатывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и затем NaOH (1 н.), перемешивая до тех пор, пока pH водного раствора не составлял 8. Полученную смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **1-4** (2,5 г, 3,22 ммоль, 64,1% выход) в виде грязно-белой пены. Материал переносили на следующую стадию без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,17 мин., $[M+H]^+$ = 776,1

Стадия 5. ***трет*-Бутил-(*S*)-3-((*R*)-3-((*S*)-3-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-L-аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (1-5)**

К раствору **A14** (120 мг, 0,468 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0,20 мл, 1,16 ммоль) и HATU (184 мг, 0,483 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. перед добавлением к раствору **1-4** (300 мг, 0,386 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч., затем гасили с помощью 5% раствора $NaHCO_3$ и

экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью 5% раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **1-5** (450 мг) в виде коричневого масла. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,37 мин., $[M+H]^+$ = 1014,3.

Стадия 6. **(*S*)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-3-гидроксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (1-6)**

К раствору **1-5** (450 мг, 0,443 ммоль) в DCM (3 мл) по каплям добавляли TFA (3 мл, 38,9 ммоль) при температуре 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. и затем добавляли H_2O (3 мл) и ACN (3 мл) и продолжали перемешивание в течение еще 1-2 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли с помощью DCM, pH регулировали до pH=7-8 с помощью насыщенного водн. $NaHCO_3/Na_2CO_3$. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **1-6** (289 мг, выход 71%) в виде светло-желтого масла, которое непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=0,83 мин., $[M+H]^+$ = 918,1.

Стадия 7. **(*S*)-3-((*R*)-3-((*S*)-3-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)пропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (1-7)**

К раствору **1-6** (289 мг, 0,315 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли имидазол (139 мг, 2,042 ммоль) и TBSCl (233 мг, 1,546 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. и затем промывали с помощью воды. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на основной колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 5-100% вода/ACN, содержащей 0,1% NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **1-7** (132 мг, 40,6%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 5, t_R=1,10 мин., $[M+H]^+$ = 1032,3.

Стадия 8. **(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-10-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (1-8)**

К раствору **1-7** (132 мг, 0,128 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли HOAt (17,39 мг, 0,128 ммоль), HATU (194 мг, 0,511 ммоль) и 2,6-лутидин (0,35 мл, 3,01 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником при температуре 48°C в течение ночи и затем концентрировали до сухого состояния. Полученный осадок разделяли между EtOAc и 5% водн. $NaHCO_3$. Органическую фазу промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **1-8** (200 мг, неочищенный) в

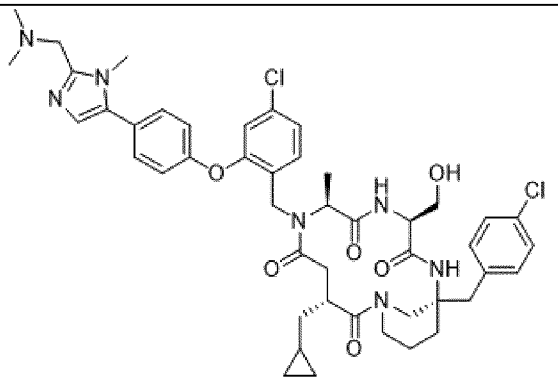
виде коричневого масла. Данный неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,49 мин., $[M+H]^+$ = 1014,4.

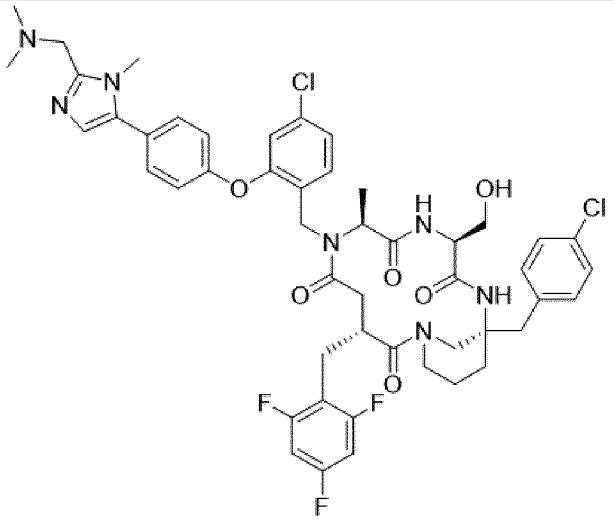
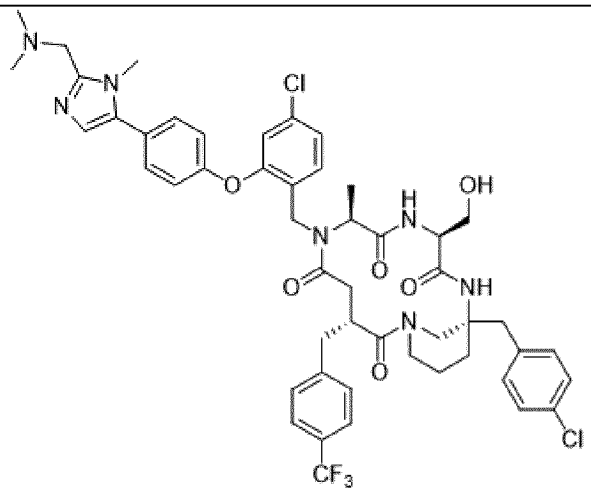
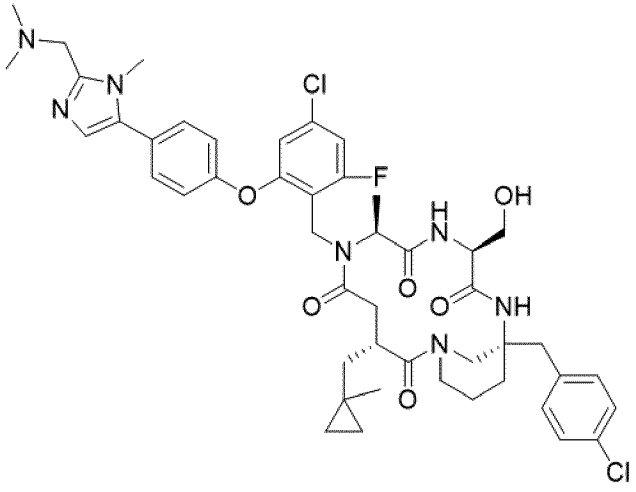
Стадия 9. **(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 83)**

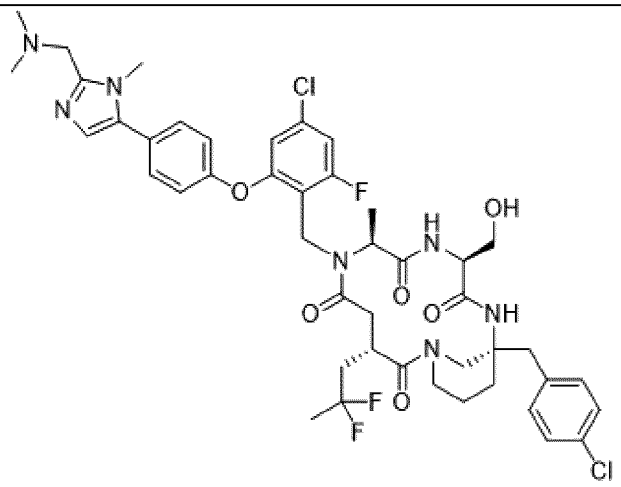
К раствору **1-8** (200 мг, 0,197 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем концентрировали до сухого состояния. Осадок растворяли в DCM и промывали с помощью насыщенного водн. $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали на колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 10-100% вода/ACN, содержащего 0,1% NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **соединения 83** (46 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 3, t_R=1,06 мин. $[M+H]^+$ = 900,3.

Соединения в **таблице 14** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.21 для **соединения 83**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

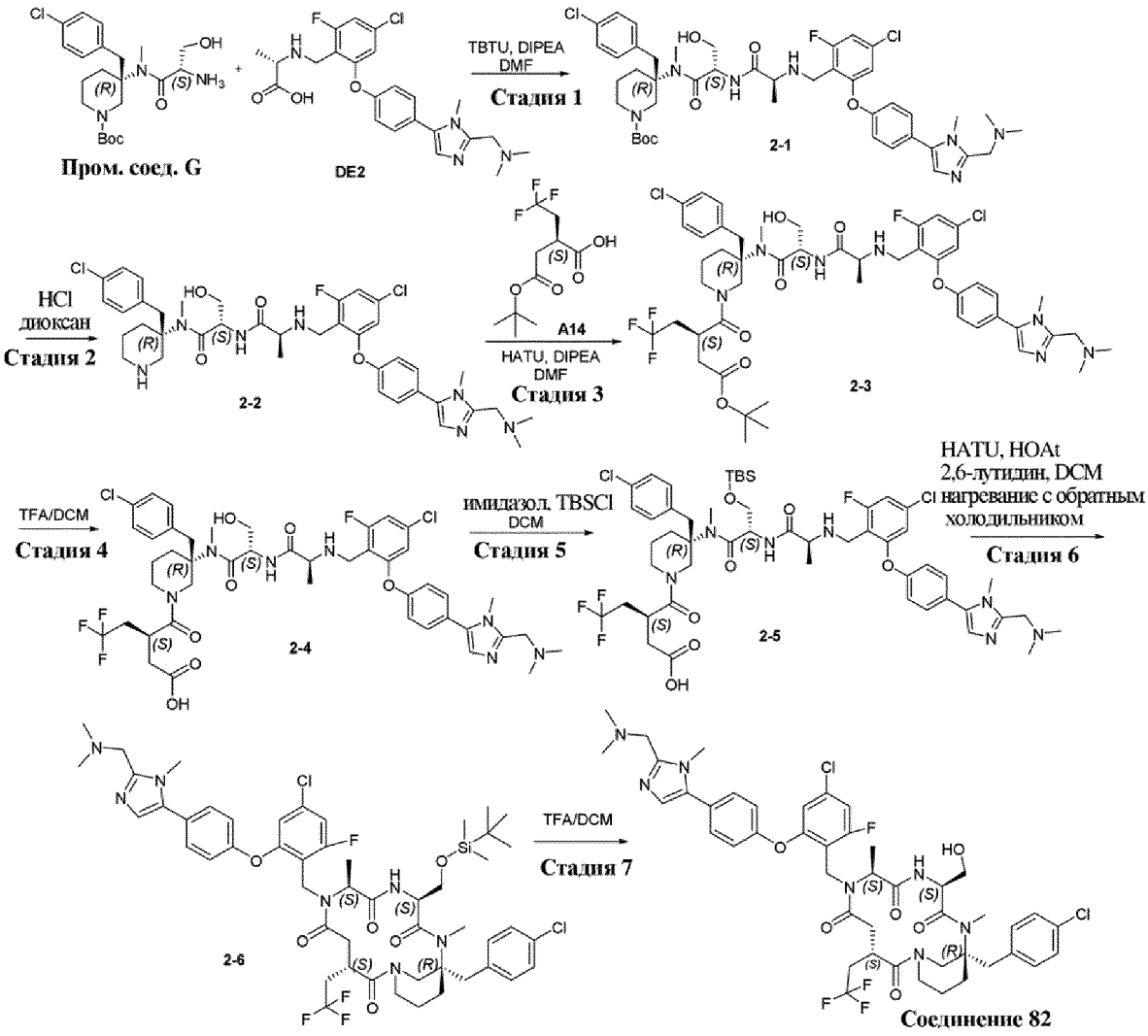
Таблица 14.

№ Соед.	Структура	LCMS
42		Аналитический способ 10 t_R=2,87 мин. $[M+H]^+$ = 872,7

46		Аналитический способ 2 t_R=2,69 мин. $[M+H]^+$ = 962,3
62		Аналитический способ 3 t_R=1,17 мин. $[M+H]^+$ = 976,4
144		Аналитический способ 3 t_R=1,12 мин. $[M+H]^+$ = 904,38

146		Аналитический способ 4 t_R=1,99 мин. $[M+H]^+$ = 914,3

Пример 8.22. Синтез (3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 82)



Стадия 1. **(*R*)-*трет*-Бутил-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-**

фторбензил)амино)пропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (2-1)

К раствору **пром. соед. G** (1,003 г, 2,12 ммоль) и **DE2** (0,977 г, 2,120 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (1,481 мл, 8,48 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т. Добавляли TBTU (0,681 г, 2,120 ммоль), при этом продолжали перемешивание в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (200 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (15 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-15% DCM/MeOH с 0,2 модификатора TEA), с получением **2-1** (1,20 г, 1,312 ммоль, выход 61,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. Аналитический способ 5, t_R=1,30 минуты, $[M+H]^+$ = 868,6.

Стадия 2. **(*S*)-2-((*S*)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-N-((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)-3-гидрокси-N-метилпропанамид (2-2)**

К раствору **2-1** (300 мг, 0,345 ммоль) в диоксане (4 мл) при температуре 0°C по каплям добавляли HCl в диоксане (4 н., 1,73 мл, 6,91 ммоль). Полученную смесь нагревали и перемешивали при к. т. в течение ночи с получением белой взвеси. Реакционную смесь концентрировали и высушивали в условиях высокого вакуума с получением **2-2** в виде грязно-белого твердого вещества. Материал применяли на следующей стадии без очистки (303 мг, количественный выход). Аналитический способ 5, t_R=1,13 минуты, $[M+H]^+$ = 768,5.

Стадия 3. **(*S*)-*трет*-Бутил-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (2-3)**

К раствору **2-2** (303 мг, 0,328 ммоль) и **A14** (88 мг, 0,344 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (0,23 мл, 1,31 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т., для обеспечения растворения всех твердых веществ. Добавляли HATU (131 мг, 0,344 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь поглощали в EtOAc и промывали с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-15% DCM/MeOH с 1% TEA) с получением **2-3** (220 мг, 0,208 ммоль, выход 63,3%) после концентрирования чистых фракций. Аналитический способ 5, t_R=1,32 минуты, MS $[M+H]^+$ = 1006,7.

Стадия 4. **(*S*)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (2-4)**

К раствору **2-3** (220 мг, 0,218 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1 мл, 12,98

ммоль) при температуре 0°C и полученную смесь постепенно нагревали до к. т., и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и высушивали в условиях высокого вакуума. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 10-80% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением необходимого продукта. Фракции собирали и концентрировали *in vacuo* с удалением ACN и с получением главным образом водн. осадка, который затем экстрагировали с помощью DCM (x 4). Органические фазы высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением **2-4** (132 мг, 0,139 ммоль, выход 63,5%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 5, t_R=0,85 минуты, $[M+H]^+$ = 950,6.

Стадия 5. **(*S*)-3-((*R*)-3-((*S*)-3-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (2-5)**

К раствору **2-4** (132 мг, 0,139 ммоль) и имидазола (28,4 мг, 0,416 ммоль) в DCM (15 мл) при температуре 0°C по каплям добавляли TBSCl (62,8 мг, 0,416 ммоль). Полученную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительные TBSCl (630 мг) и имидазол (280 мг) и продолжали перемешивание в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (100 мл) и органическую фазу собирали, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством основной колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания фракций, содержащих чистый продукт, **2-5** (95 мг, 0,085 ммоль, выход 61,0%). Аналитический способ 5, t_R=1,43 минуты, $[M+H]^+$ = 1064,4.

Стадия 6. **(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-10-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (2-6)**

К раствору **2-5** (95 мг, 0,09 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,21 мл, 1,78 ммоль), HOAt (12,1 мг, 0,09 ммоль) и HATU (136 мг, 0,36 ммоль) и полученную смесь нагревали при температуре 40°C на нагревательной бане в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и промывали с помощью $NaHCO_3$ и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **2-6** в виде неочищенного масла (142 мг). Материал переносили на следующую стадию без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,56 минуты, $[M+H]^+$ = 1046,4.

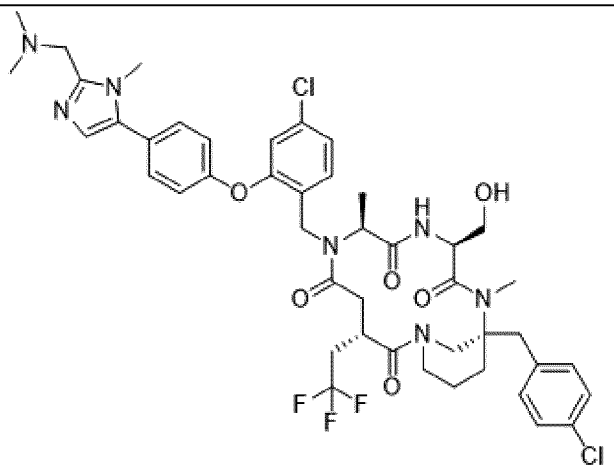
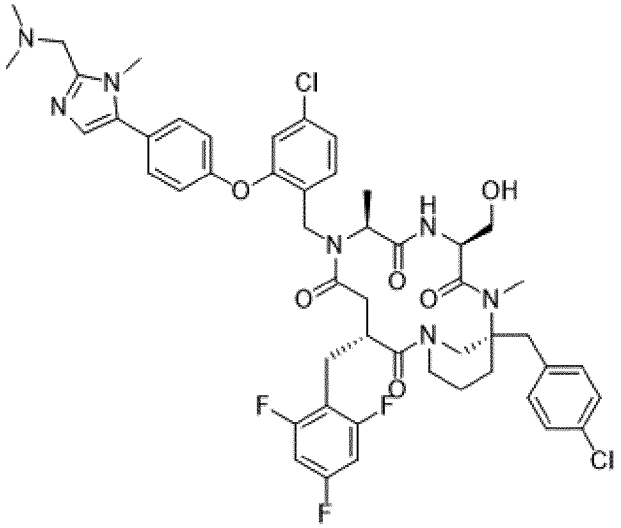
Стадия 7. **(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 82)**

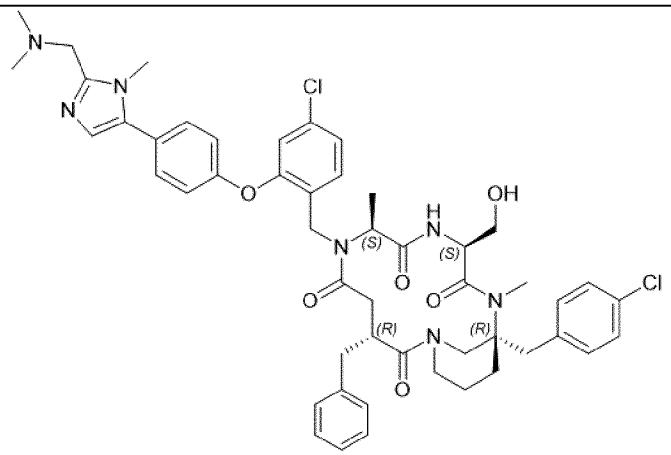
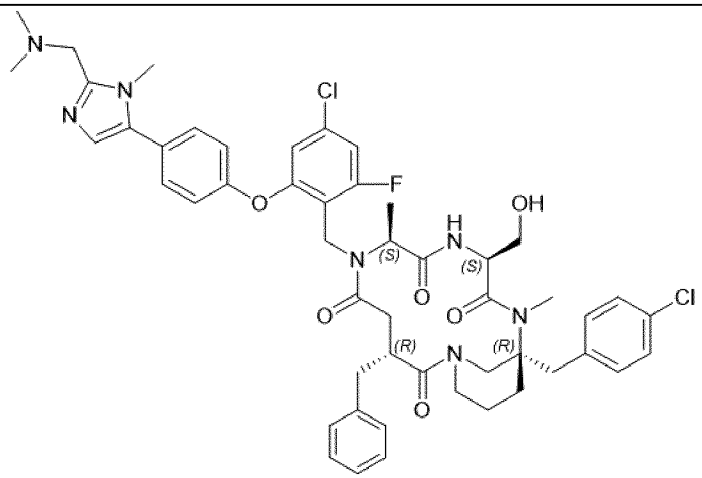
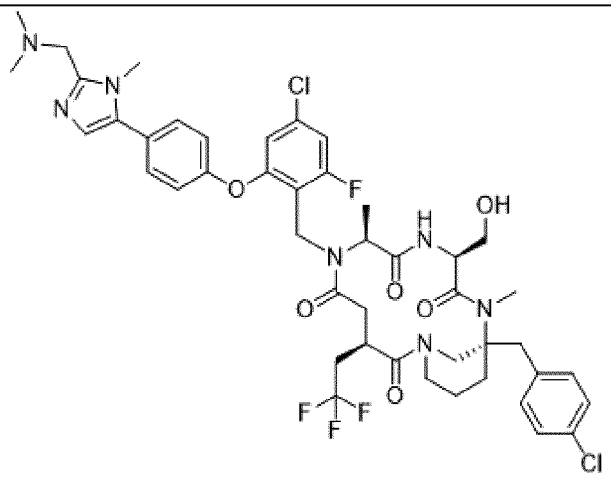
К раствору **2-6** (142 мг, 0,136 ммоль) в DCM (объем: 2 мл) при температуре 0°C по

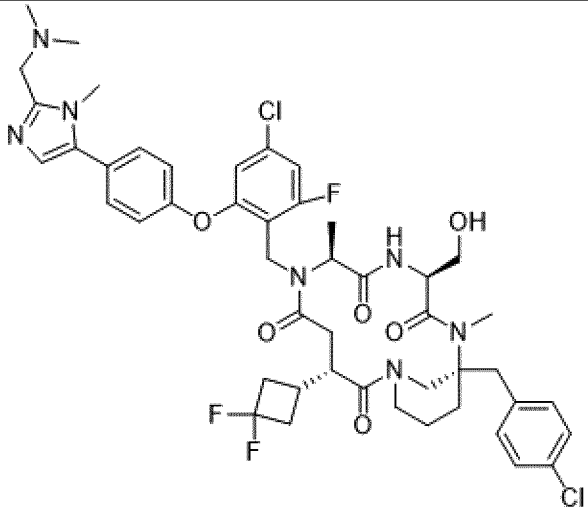
каплям добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния и осадок поглощали в DCM. Органическую фазу промывали с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 10-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением необходимого продукта после сублимационного высушивания. Материал затем снова очищали с применением основной HPLC, чистые фракции собирали и подвергали сублимационному высушиванию с получением **соединения 82** в виде белого твердого вещества (20 мг, 0,021 ммоль, выход 15,49%). Аналитический способ 7, t_R=0,93 мин., $[M+H]^+$ = 932,2.

Соединения в **таблице 15** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.22 для **соединения 82**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

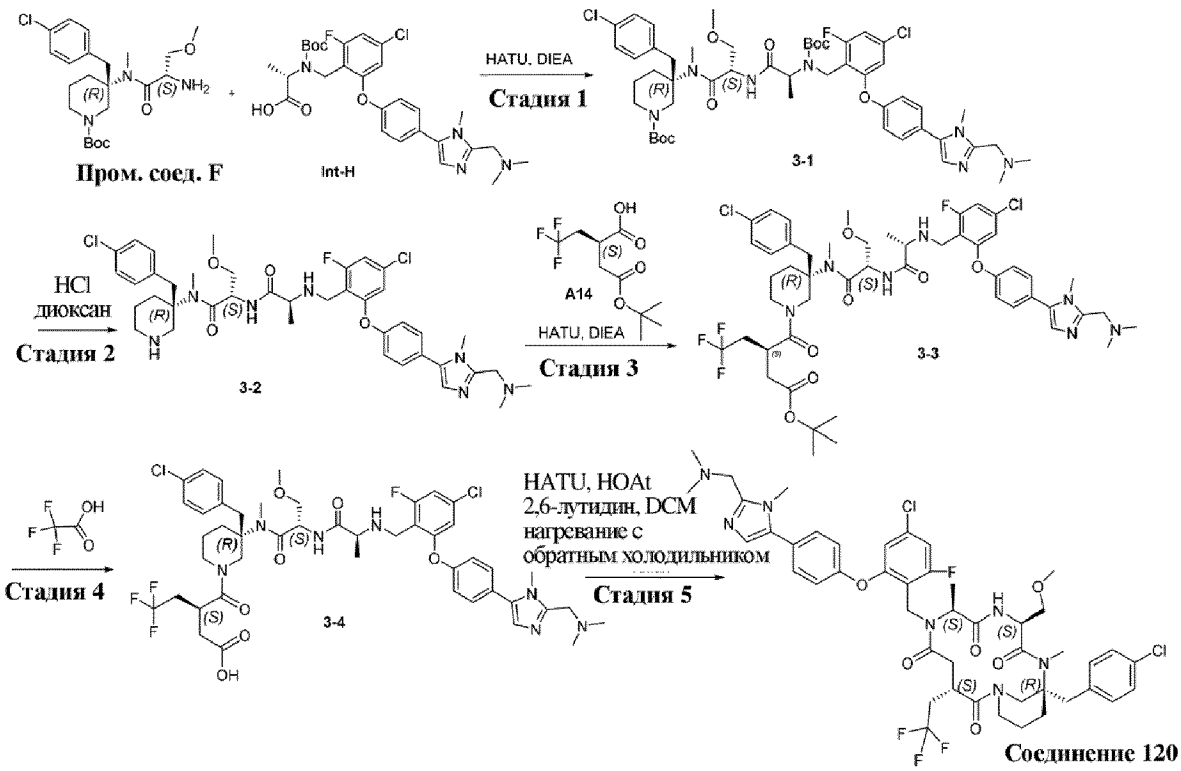
Таблица 15.

№ Соед.	**Структура**	**LCMS**
20		Аналитический способ 7 t_R=1,00 мин. $[M+H]^+$ = 914,5
37		Аналитический способ 7 t_R=1,02 мин. $[M+H]^+$ = 976,5

№ Соед.	Структура	LCMS
53		Аналитический способ 3 t_R=1,12 мин. $[M+H]^+$ = 922,38
79		Аналитический способ 2 t_R=3,02 мин. $[M+H]^+$ = 940,7
151		Аналитический способ 3 t_R=1,08 мин. $[M+H]^+$ = 932,3

№ Соед.	Структура	LCMS
164		Аналитический способ 2 t_R=2,86 мин. $[M+H]^+$ = 942,5

Пример 8.23. Синтез (3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 22)



Стадия 1. **(*R*)-*трет*-Бутил-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (3-1)**

К раствору **пром. соед. H** (0,80 г, 1,45 ммоль) и промежуточного соединения **F** (0,86 г, 1,46 ммоль) в ACN (20mL) добавляли DIPEA (0,51 мл, 2,89 ммоль) и HATU (0,58 г, 1,52 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 20 мл насыщенного $NaHCO_3$ и 20 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические фазы промывали с помощью 5% раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-15% DCM/MeOH с 0,2% TEA) с получением после концентрирования чистых фракций **3-1** в виде желтой пены (1,36 г, выход 86%). Аналитический способ 5, t_R=1,47 минуты, $[M+H]^+$ = 982,8.

Стадия 2. **: (S)-2-((S)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-N-((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)-3-метокси-N-метилпропанамид (3-2)**

К раствору **3-1** (1,36 г, 1,25 ммоль) в безводном диоксане (6 мл) и охлажденному на ледяной бане добавляли холодный HCl в диоксане (4 н., 6 мл, 24,0 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного осадка, который поглощали в толуоле и снова концентрировали (повтор) с получением **3-2** в виде желтого твердого вещества (1,23 г, ~количественный выход). Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,27 минуты, $[M+H]^+$ = 782,5.

Стадия 3. **(*S*)-*трет*-Бутил-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (3-3)**

К раствору **3-2** (0,71 г, 0,80 ммоль) в 10 мл ACN добавляли DIPEA (0,56 мл, 3,18 ммоль) и **A14** (0,20 г, 0,80 ммоль), затем HATU (0,30 г, 0,80 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч., гасили с помощью 20 мл 5% $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали с помощью 5% $NaHCO_3$, солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **3-3** в виде желтого твердого вещества (550 мг, выход 61%). Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 4, t_R=1,79 минуты, $[M+H]^+$ = 1020,6.

Стадия 4. **: (*S*)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (3-4)**

К раствору **3-3** (550 мг, 0,46 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (5 мл, 64,9 ммоль) при температуре 0°C. Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* (добавляли толуол как азеотропное средство для способствования удалению TFA) и неочищенный продукт

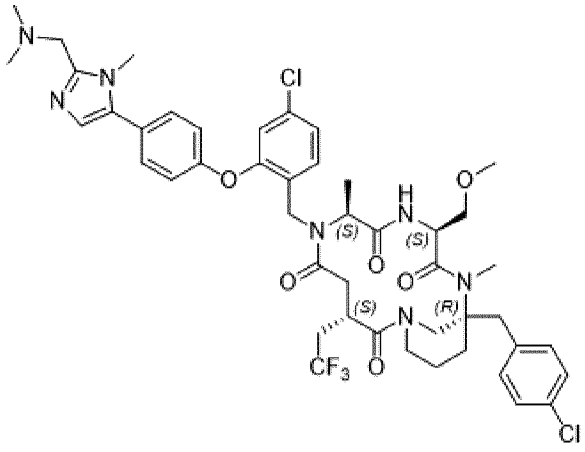
очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-50% вода/ACN с 0,1%NH_4OH) с получением после лиофилизации **3-4** в виде белого рассыпчатого порошка (138 мг, выход 30%). Аналитический способ 5, t_R=0,85 минуты, $[M+H]^+$ = 964,6.

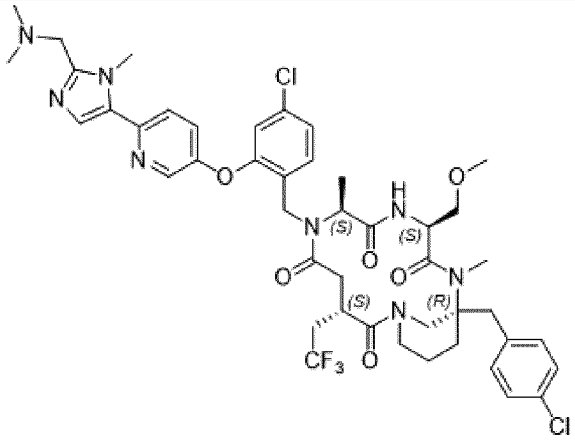
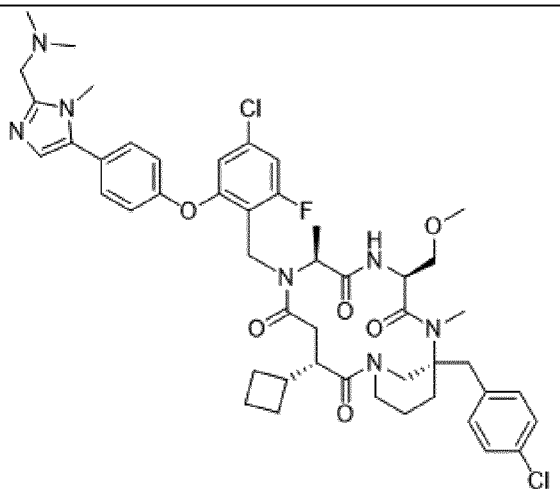
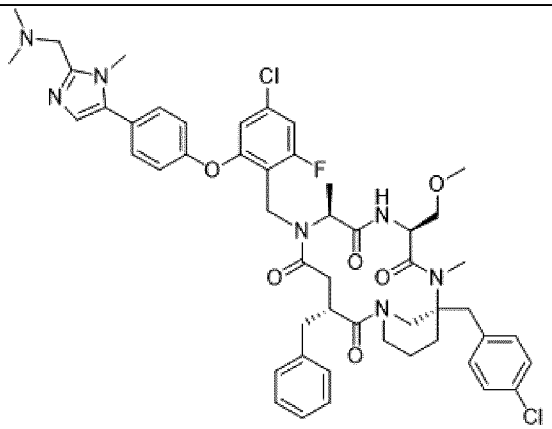
Стадия 5. **(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (пример 22)**

К раствору **3-4** (138 мг, 0,14 ммоль) в безводном DCM (100 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,25 мл, 2,10 ммоль), HOAt (20,0 мг, 0,14 ммоль) и HATU (277 мг, 0,56 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи при температуре 48°C с применением нагревающей бани. Реакционную смесь затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo* и разделяли между EtOAc (100 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (30 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 30 мл) и солевого раствора (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное масло разбавляли с помощью ACN и очищали с помощью ISCO на колонке C18 на 100 г, осуществляя элюирование с помощью 0-100% ACN в воде (0,1% TFA в качестве модификатора) с получением после лиофилизации **соединения 22** в виде белого твердого вещества (76 мг, выход 56%). Аналитический способ 3, t_R=1,13 мин., $[M+H]^+$ = 946,35.

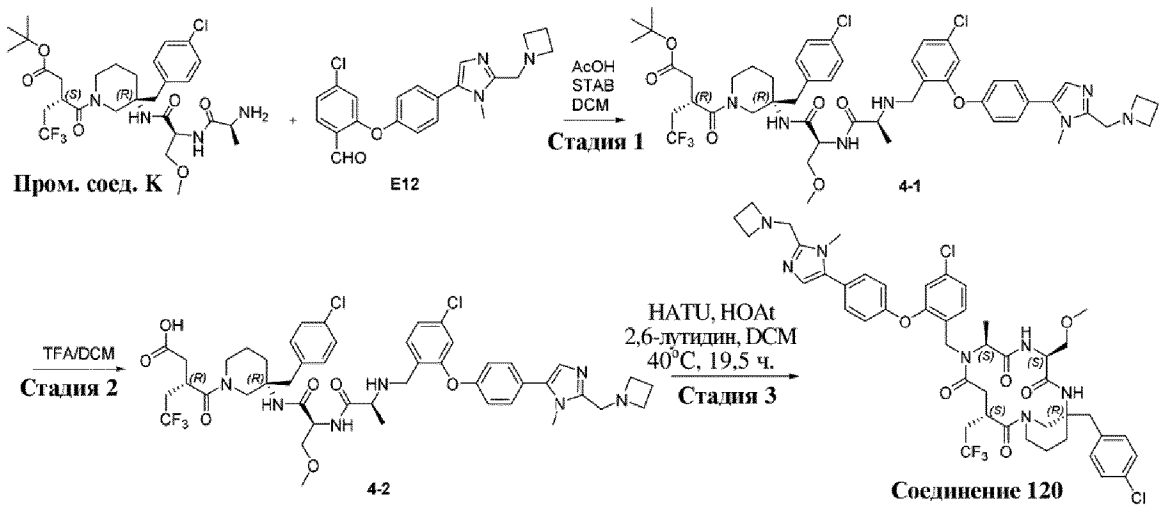
Соединения в **таблице 16** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.23 для **соединения 22**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

Таблица 16.

№ Соед.	Структура	LCMS
9		Аналитический способ 3 t_R=1,13 мин. $[M+H]^+$ = 928,35

№ Соед.	Структура	LCMS
12		Аналитический способ 3 t_R=1,12 мин. $[M+H]^+$ = 929,35
140		Аналитический способ 4 t_R=2,27 мин. $[M+H]^+$ = 918,5
159		Аналитический способ 3 t_R=1,19 мин. $[M+H]^+$ = 954,39

Пример 8.24. Синтез (3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(2-(4-(2-(азетидин-1-илметил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)феноксы)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 33)



Стадия 1. **(*S*)-*трет*-Бутил-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((2-(4-(2-(азетидин-1-илметил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)амино)пропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (4-1)**

К раствору промежуточного соединения **K** (250 мг, 0,39 ммоль) и **E12** (150 мг, 0,39 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли уксусную кислоту (0,09 мл, 1,58 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Одной частью добавляли триацетоксиборогидрид натрия (417 мг, 1,97 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью метанола и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок поглощали в EtOAc и промывали дважды с помощью полунасыщенного раствора карбоната натрия и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. С помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-20% MeOH в DCM) после концентрирования чистых фракций получали **4-1** (293 мг, выход 74%). MS $[M+H]^+$ = 1000,5

Стадия 2. **(*S*)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((2-(4-(2-(Азетидин-1-илметил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)амино)пропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (4-2)**

К раствору **4-1** (293 мг, 0,29 ммоль) в DCM (2,5 мл) и охлажденному на ледяной бане по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл, 26,1 ммоль). Полученную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 40 мин. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и затем гасили путем добавления по каплям охлажденного насыщенного раствора бикарбоната натрия (26 мл). Добавляли дополнительный DCM, и смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, и продолжали перемешивание в течение 1 часа. Двухфазную смесь пропускали через разделитель фаз и органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **4-2** в виде неочищенного продукта (277 мг, предположительный количественный выход). Неочищенный материал непосредственно

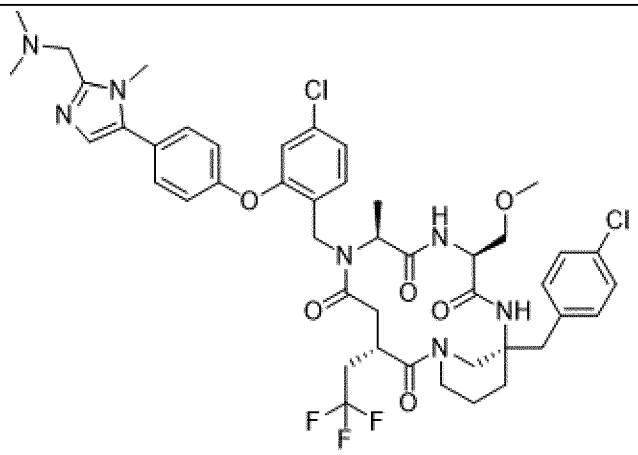
применяли на следующей стадии без очистки. MS $[M+H]^+$ = 944,6

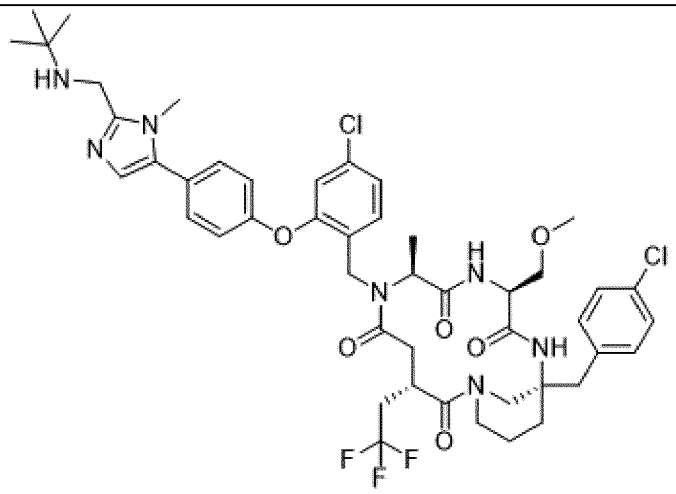
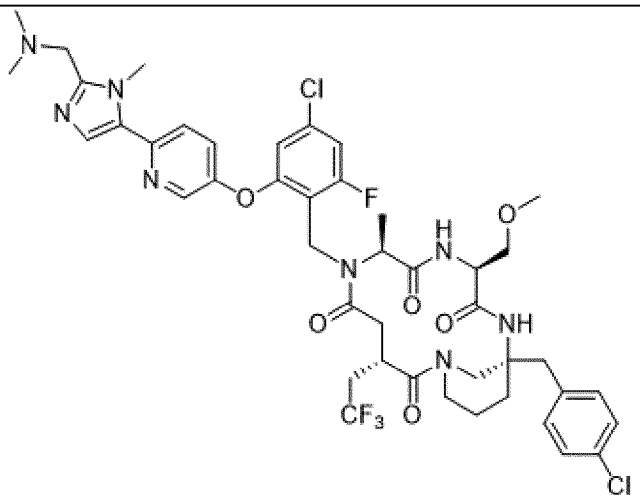
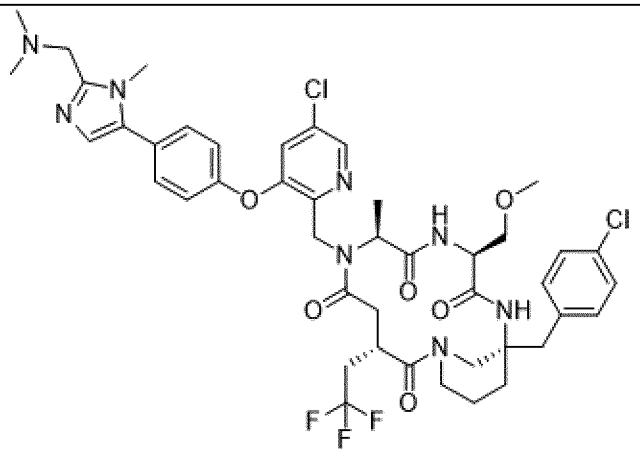
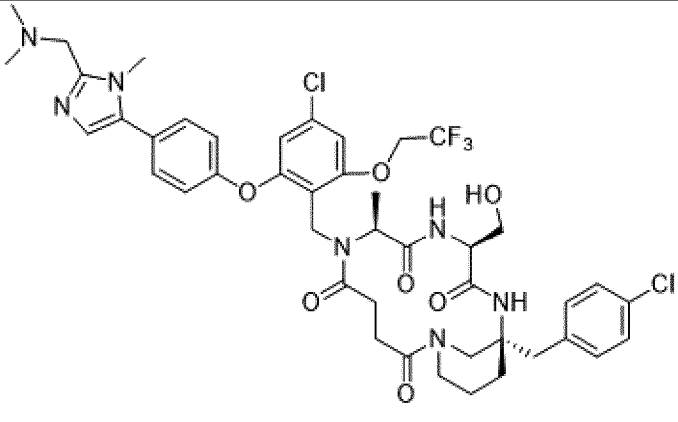
Стадия 3. **(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(2-(4-(2-(Азетидин-1-илметил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 33)**

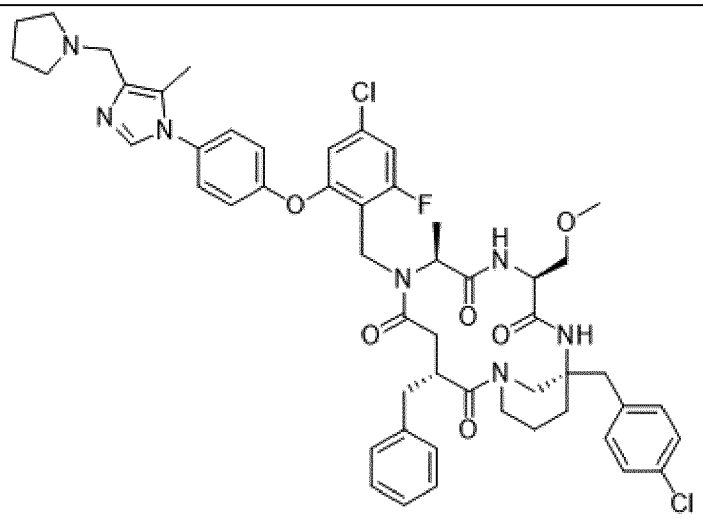
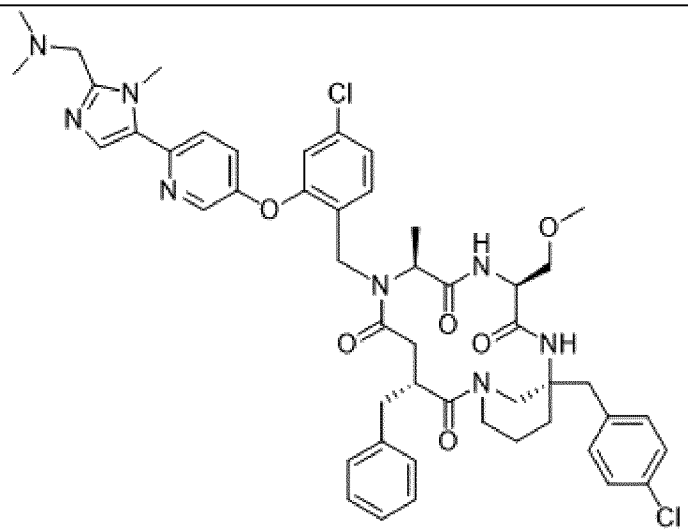
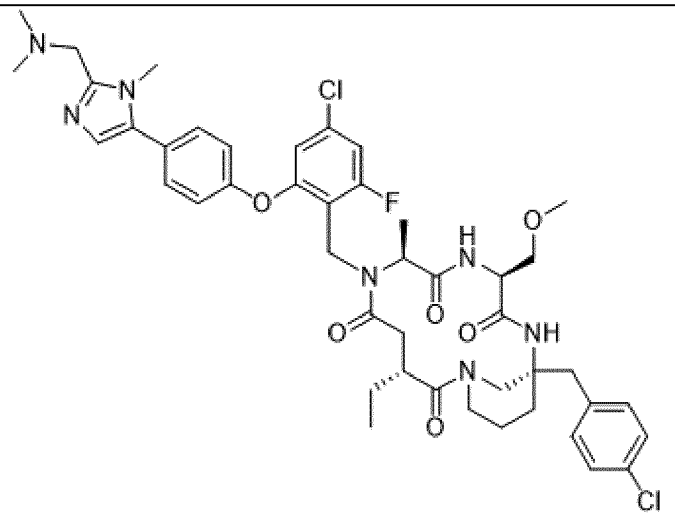
К раствору **4-2** (277 мг, 0,29 ммоль) в безводном DCM (250 мл) добавляли 2,6-лутидин (1,02 мл, 8,79 ммоль), HOAt (40 мг, 0,29 ммоль) и HATU (446 мг, 1,173 ммоль). Полученную смесь нагревали до 45°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный осадок поглощали в DCM и органическую фазу промывали с помощью раствора полунасыщенного бикарбоната натрия. Органическую фазу затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-20% MeOH в DCM, продукт элюировался при ~15% MeOH) с получением необходимого продукта после концентрирования чистых фракций. Продукт поглощали в ACN/вода 1:1 и подвергали сублимационному высушиванию с получением **соединения 33** в виде белого порошка. Аналитический способ 3, t_R=1,12 мин., $[M+H]^+$ = 926,3.

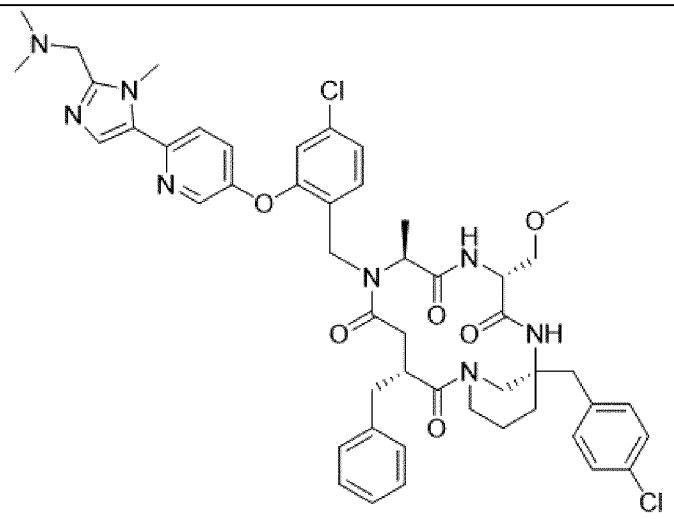
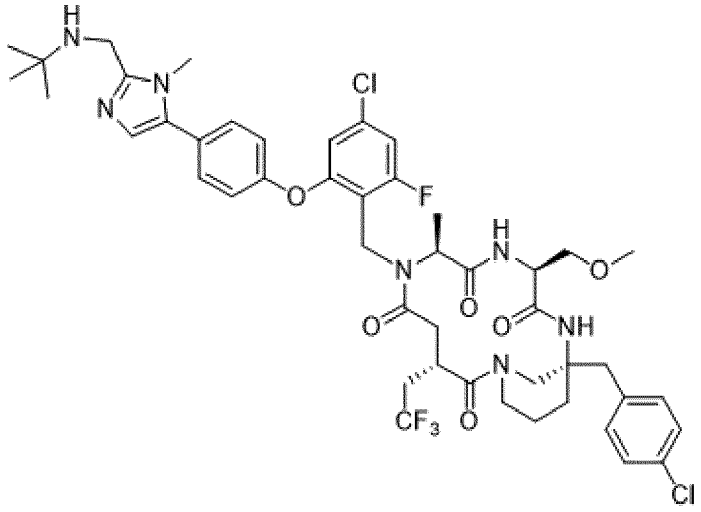
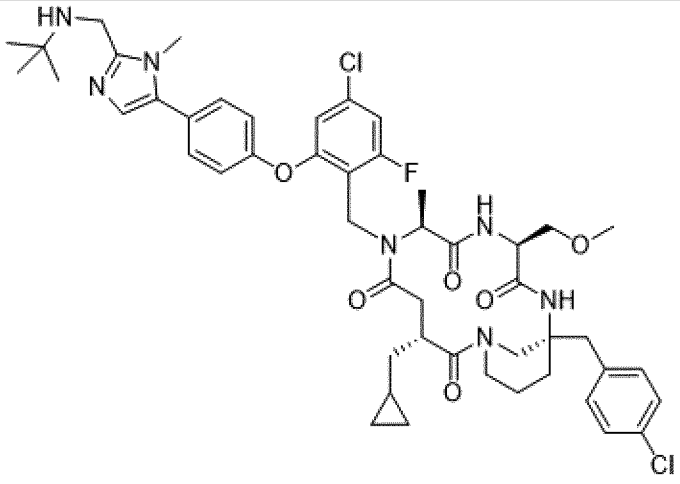
Соединения в **таблице 17** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.24 для **соединения 33**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

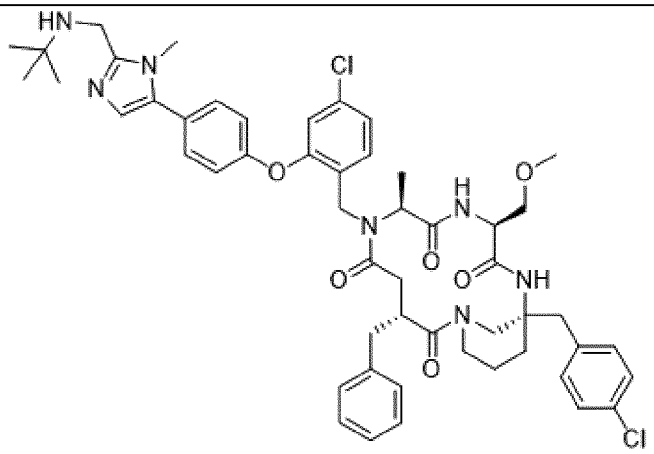
Таблица 17.

№ Соед.	Структура	LCMS
2		Аналитический способ 2 t_R=3,00 мин. $[M+H]^+$ = 914,0

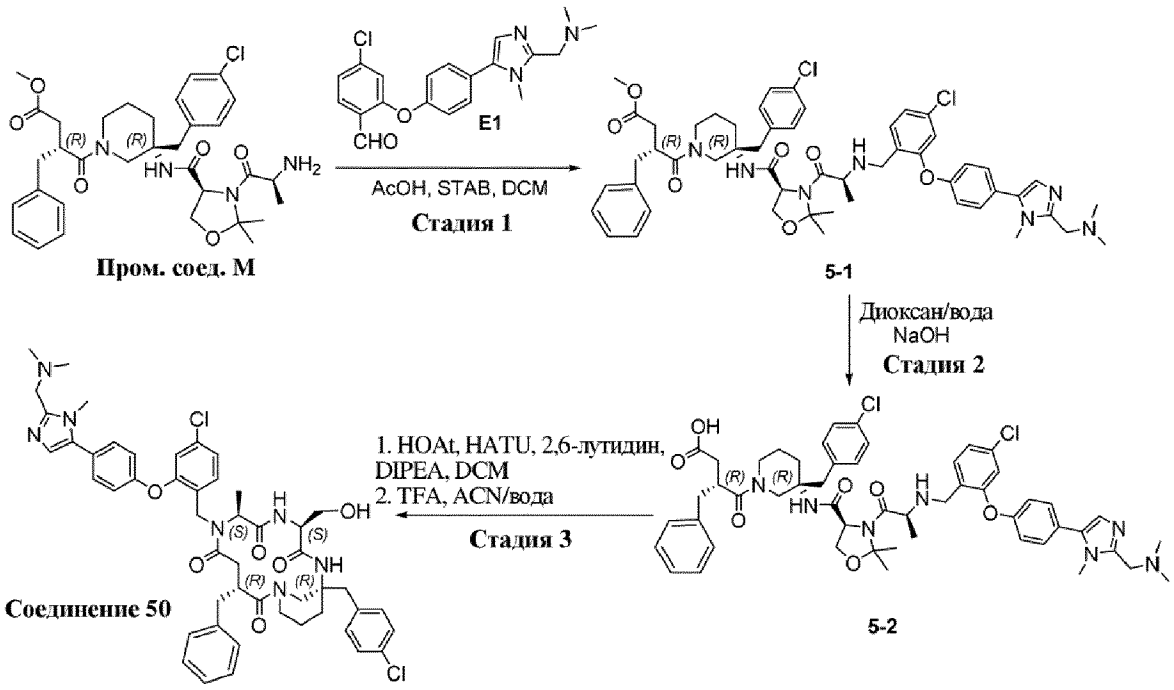
6		Аналитический способ 2 t_R=3,16 мин. $[M+H]^+$ = 942,6
8		Аналитический способ 3 t_R=1,12 мин. $[M+H]^+$ = 933,3
29		Аналитический способ 2 t_R=2,88 мин. $[M+H]^+$ = 915,2
36		Аналитический способ 3 t_R=1,01 мин. $[M+H]^+$ = 916,32

39		Аналитический способ 3 t_R=1,17 мин. $[M+H]^+$ = 966,4
52		Аналитический способ 2 t_R=3,06 мин. $[M+H]^+$ = 923,3
63		Аналитический способ 2 t_R=1,22 мин. $[M+H]^+$ = 878,5

122		Аналитический способ 2 t_R=2,99 мин. $[M+H]^+$ = 923,7
138		Аналитический способ 3 t_R=1,14 мин. $[M+H]^+$ = 960,4
142		Аналитический способ 3 t_R=1,19 мин. $[M+H]^+$ = 932,4

149		Аналитический способ 3 t_R=1,16 мин. $[M+H]^+$ = 950,4

Пример 8.25. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 50)



Стадия 1. **(*R*)-Метил-3-бензил-4-((*R*)-3-((*S*)-3-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутаноат (5-1)**

Указанное в заголовке соединение **5-1** получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 8, *стадии 1*, начиная с **пром. соед. M** (200 мг, 0,27 ммоль) и **E1** (100 мг, 0,27 ммоль). После обработки и очистки получали продукт **5-1** (213 мг, выход 72%). MS $[M+H]^+$ = 982,8.

Стадия 2. **(*R*)-3-Бензил-4-((*R*)-3-((*S*)-3-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-**

(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота (5-2)

В круглодонную колбу, содержащую **5-1** (213 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл), по каплям добавляли гидроксид натрия (1 М, 0,87 мл, 0,87 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., охлаждали на ледяной бане и гасили с помощью HCl (1 М, 0,65 мл, 0,65 ммоль) в воде (1,4 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 15 мин. и затем в последствии подвергали сублимационному высушиванию с получением примера **5-2** в виде грязно-белого порошка (210 мг, количественный). Материал применяли на следующей стадии без очистки. MS $[M+H]^+ = 965,8$.

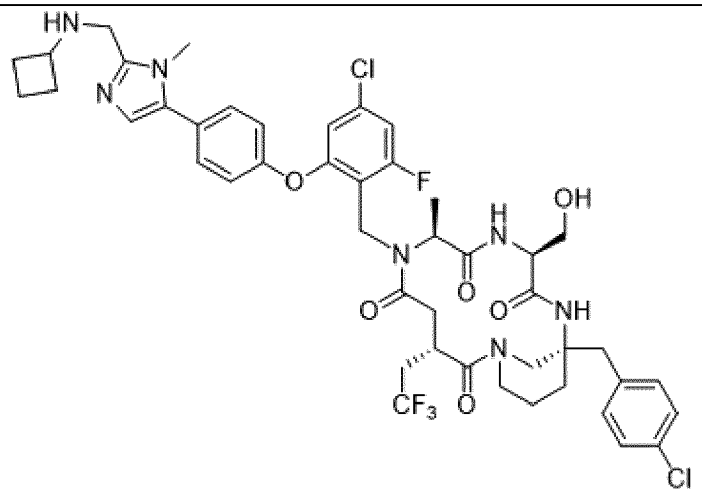
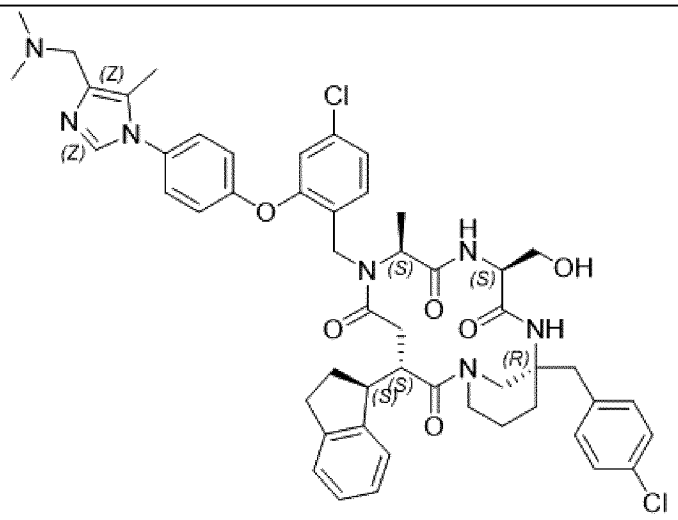
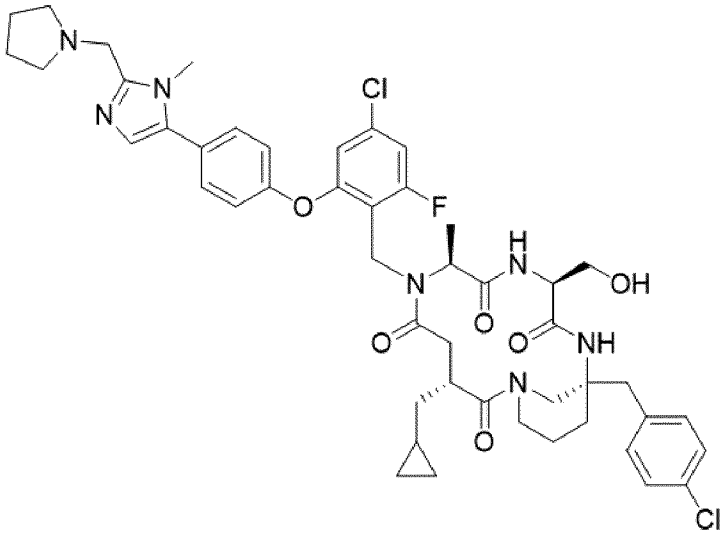
Стадия 3. **(3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-3-Бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 50)**

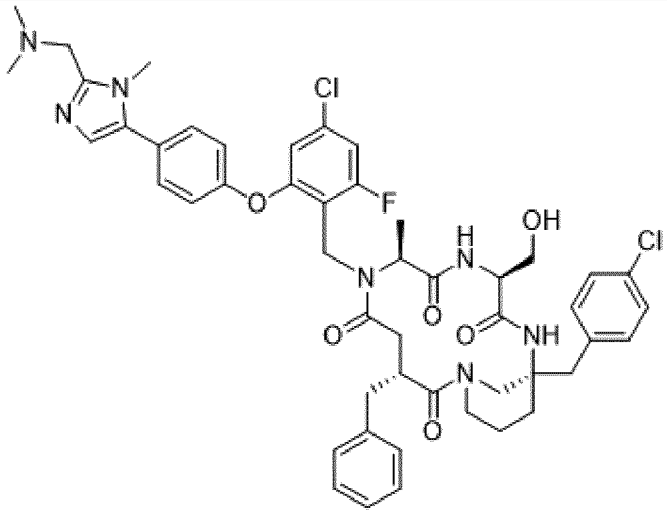
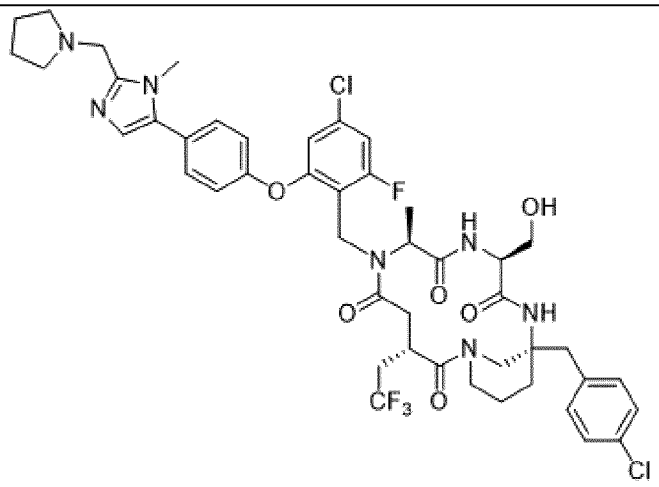
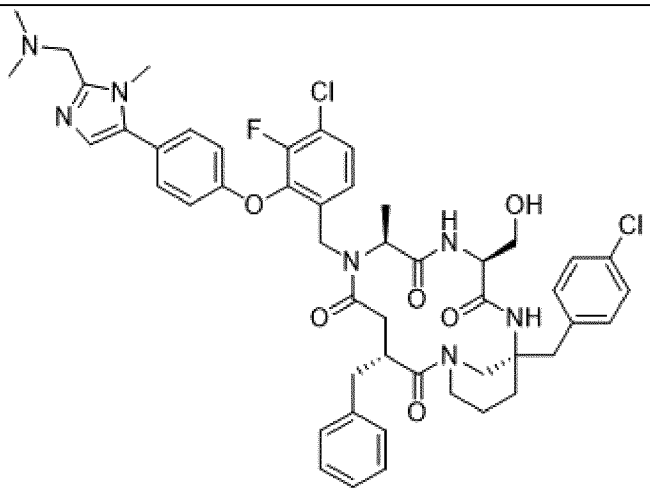
К раствору **5-2** (210 мг, 0,22 ммоль) в безводном DCM (210 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,76 мл, 6,52 ммоль), HOAt (30 мг, 0,22 ммоль) и HATU (330 мг, 0,87 ммоль). Полученную смесь нагревали до 45°C в течение ночи. Полученную мутную смесь охлаждали и фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Осадок поглощали в DCM и промывали с помощью раствора полунасыщенного бикарбоната натрия. Органическую фазу затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-20% MeOH в DCM, продукт элюировался при ~10% MeOH) с получением циклизированного промежуточного соединения, которое непосредственно применяли на следующей стадии (142 мг, выход 69%). MS $[M+H]^+ = 948,5$.

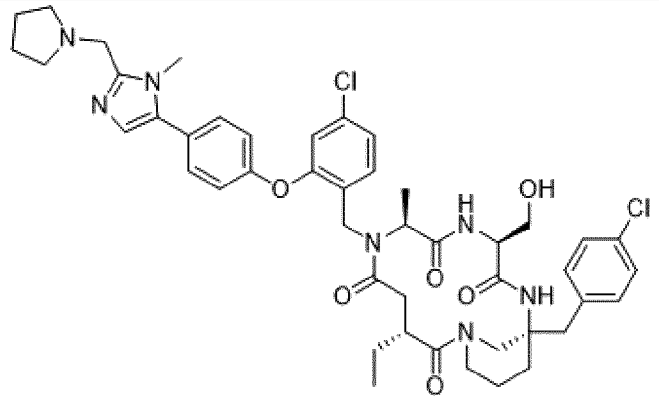
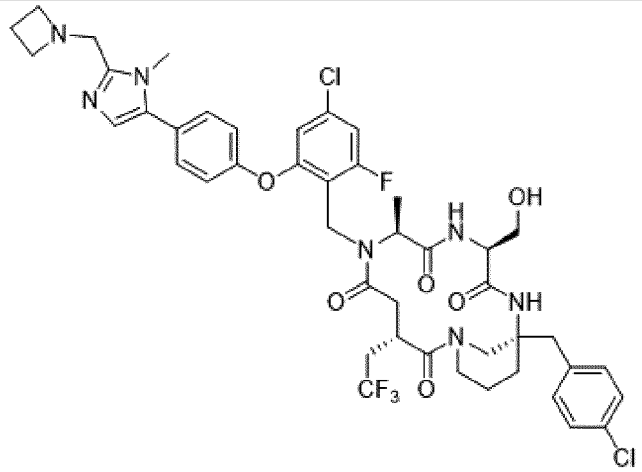
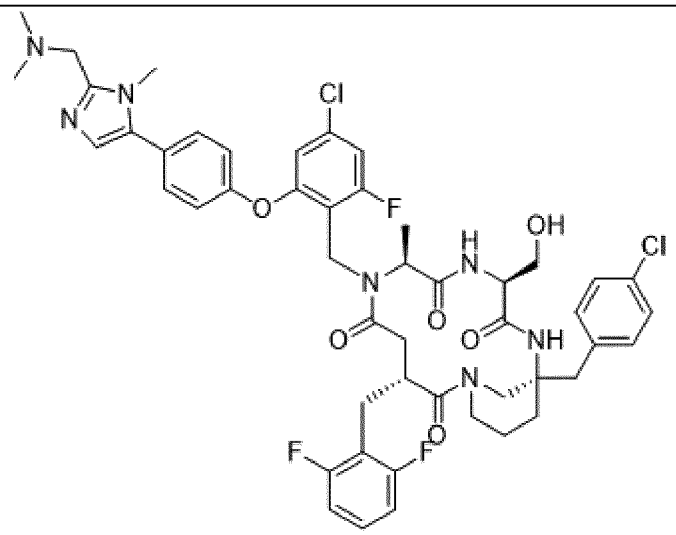
Во флакон, содержащий циклизированное промежуточное соединение (142 мг, 0,15 ммоль) в ACN (5 мл) и воде (3 мл) и охлажденный на ледяной бане, по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (1,44 мл, 18,70 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ~1 ч. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью смеси ACN/вода 1:1 и подвергали сублимационному высушиванию. Неочищенное твердое вещество поглощали в EtOAc, добавляли полунасыщенный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь энергично перемешивали в течение 15 мин. с получением двухфазной смеси. Водную фазу высушивали и органическую фазу промывали с помощью насыщенного водн. бикарбоната натрия (х 2) и солевого раствора (х 2), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный осадок поглощали в ACN/вода 1:1 и подвергали сублимационному высушиванию с получением **соединения 50** в виде белого порошка (123 мг, выход 86%). Аналитический способ 3, t_R=1,07 мин., $[M+H]^+ = 908,4$

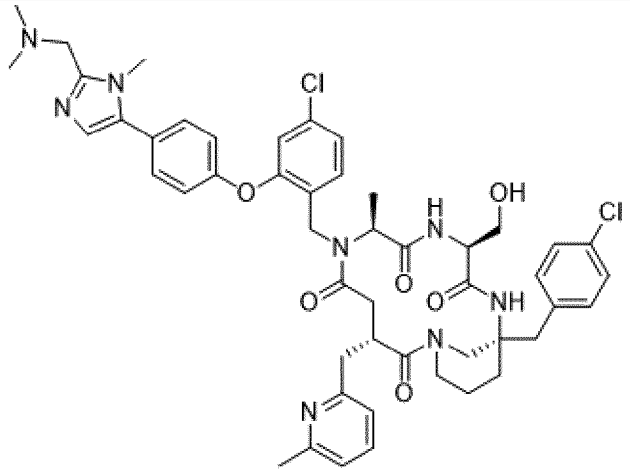
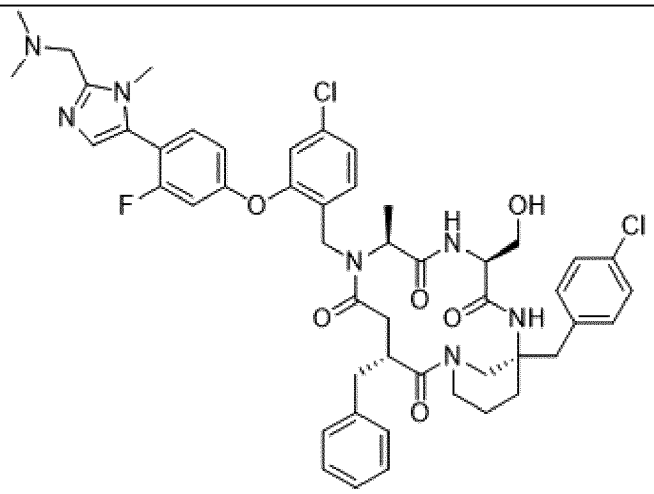
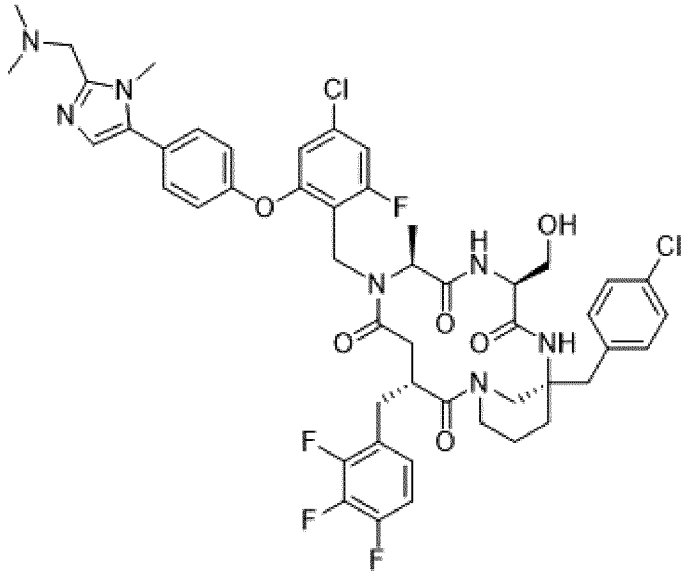
Соединения в **таблице 18** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.25 для **соединения 50**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

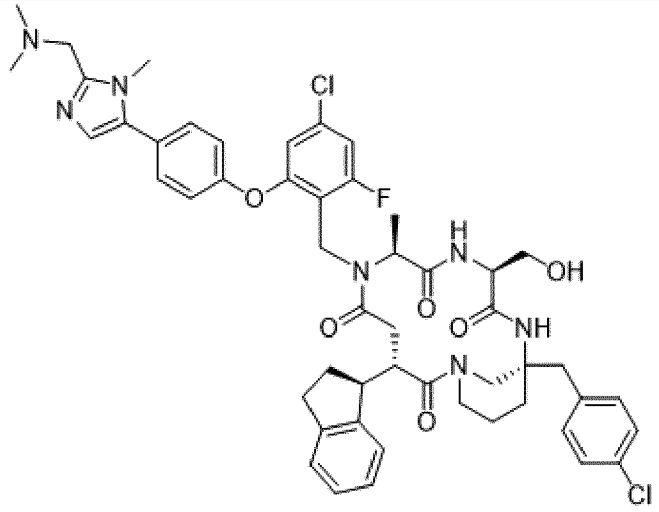
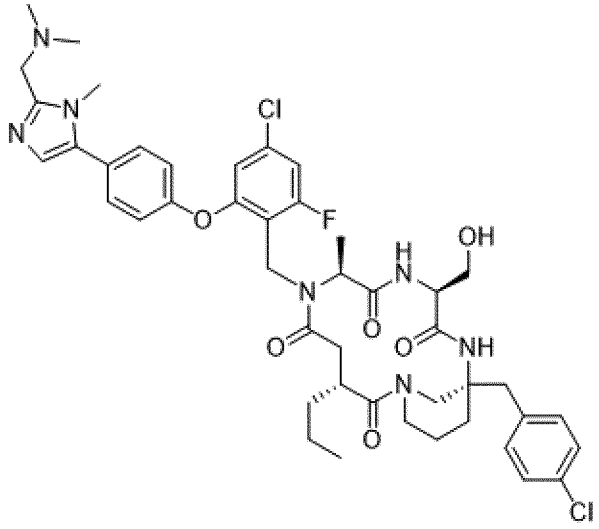
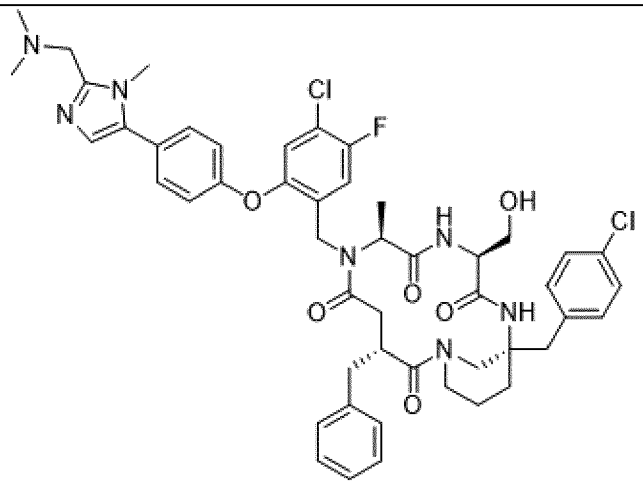
Таблица 18.

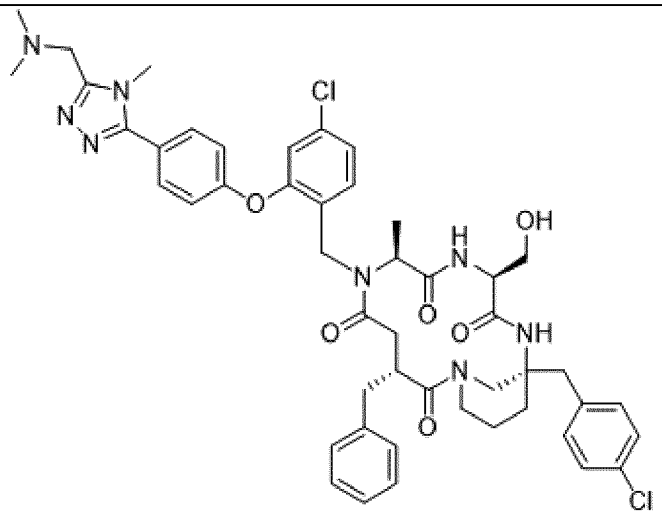
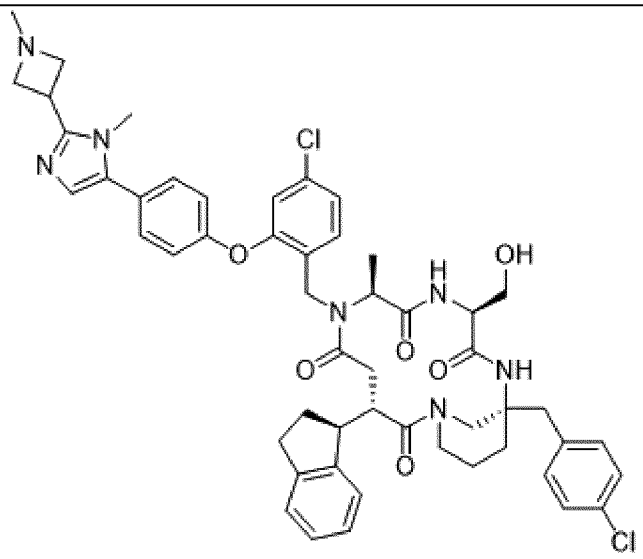
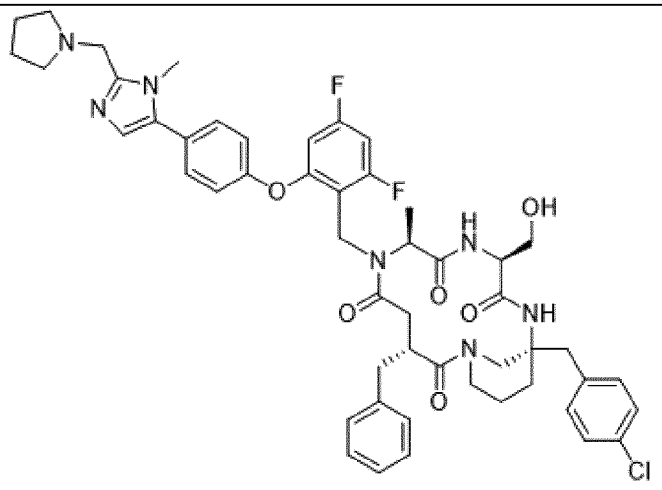
№ Соед.	Структура	LCMS
5		Аналитический способ 3 t_R=1,03 мин. $[M+H]^+$ = 944,35
7		Аналитический способ 3 t_R=1,10 мин. $[M+H]^+$ = 934,4
10		Аналитический способ 2 t_R=2,07 мин. $[M+H]^+$ = 916,5

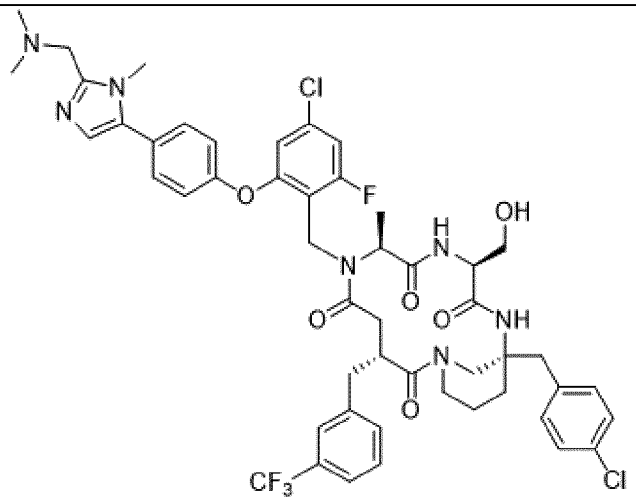
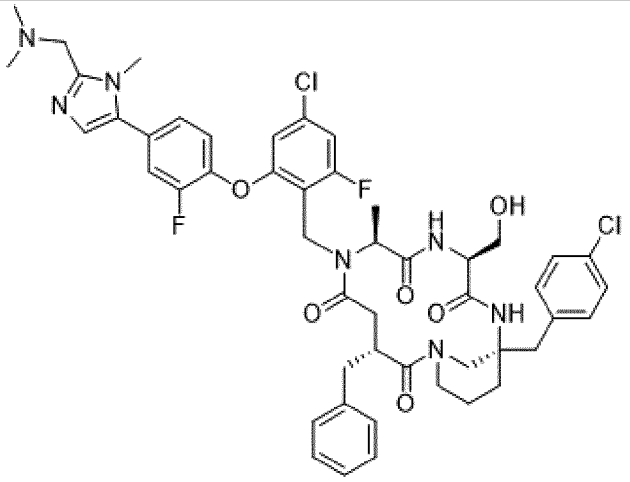
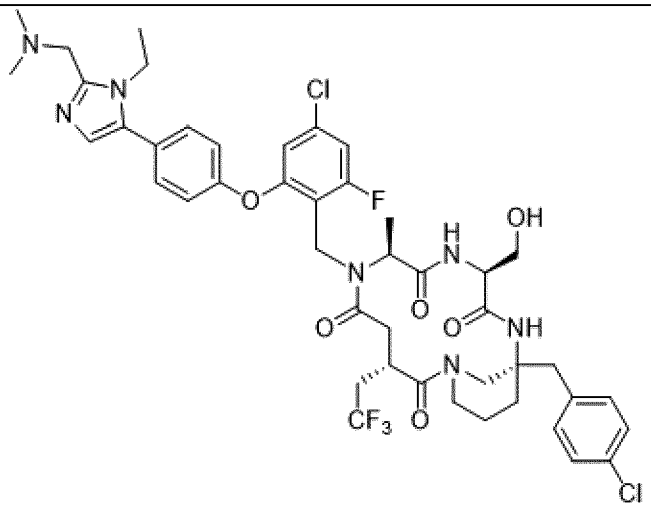
№ Соед.	Структура	LCMS
11		Аналитический способ 2 t_R=2,97 мин. $[M+H]^+$ = 926,6
15		Аналитический способ 3 t_R=1,10 мин. $[M+H]^+$ = 944,3
25		Аналитический способ 2 t_R=2,94 мин. $[M+H]^+$ = 926,4

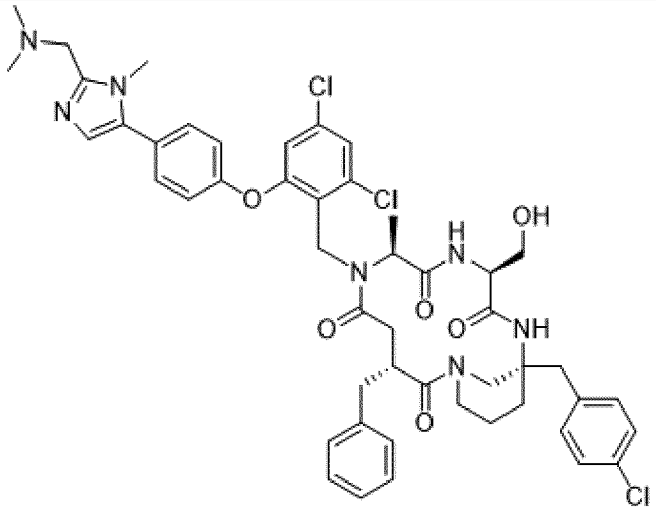
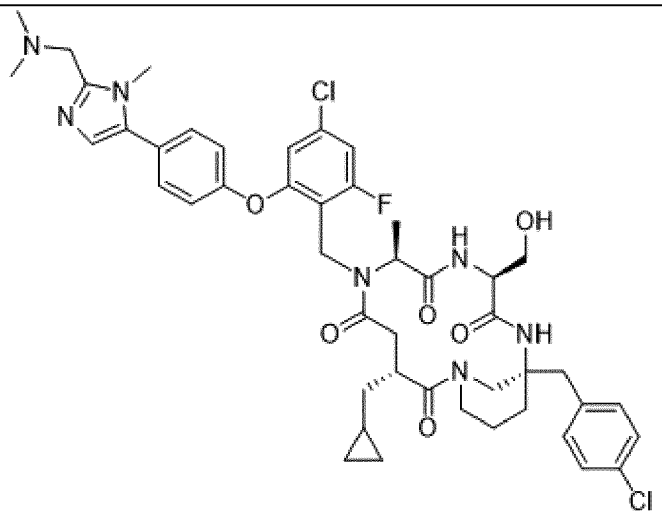
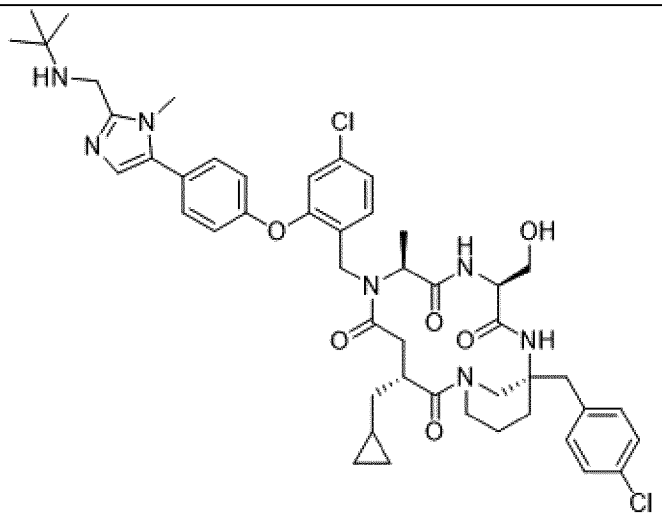
№ Соед.	Структура	LCMS
26		Аналитический способ 2 t_R=2,96 мин. $[M+H]^+$ = 872,5
28		Аналитический способ 3 t_R=1,09 мин. $[M+H]^+$ = 930,3
34		Аналитический способ 2 t_R=2,96 мин. $[M+H]^+$ = 962,6

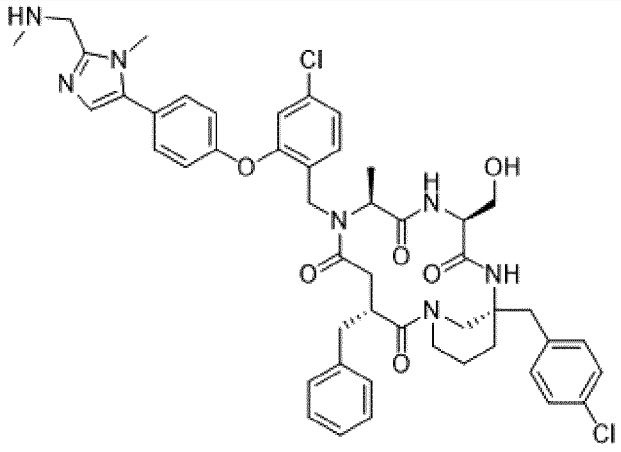
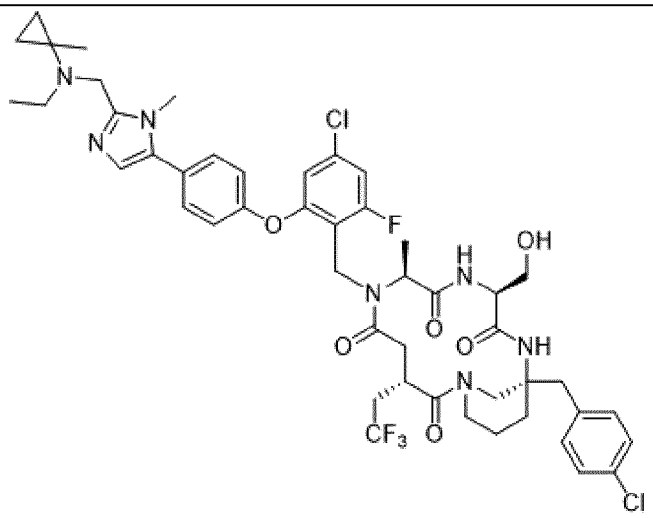
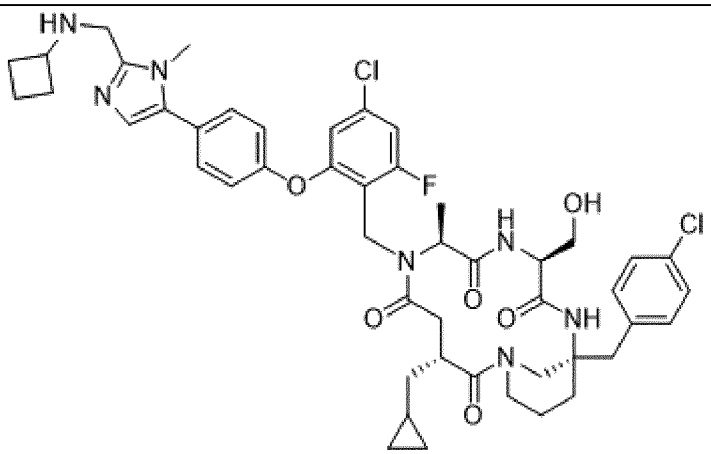
№ Соед.	Структура	LCMS
41		Аналитический способ 2 t_R=2,65 мин. $[M+H]^+$ = 923,5
43		Аналитический способ 2 t_R=2,97 мин. $[M+H]^+$ = 926,6
48		Аналитический способ 2 t_R=3,00 мин. $[M+H]^+$ = 980,5

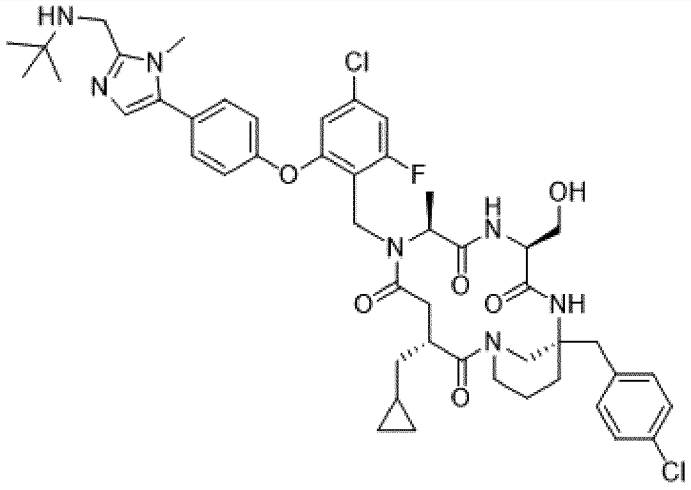
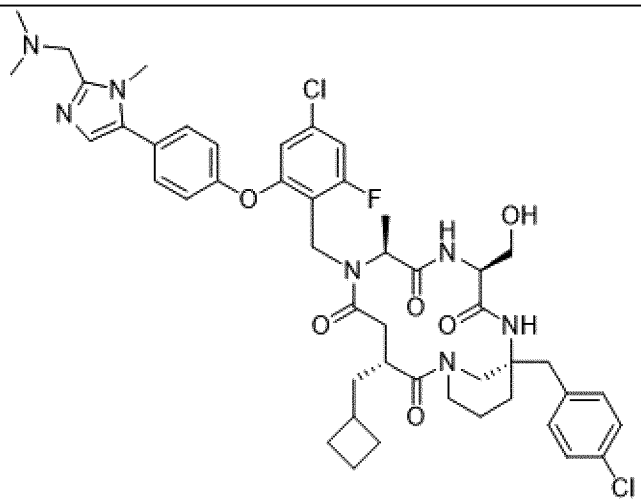
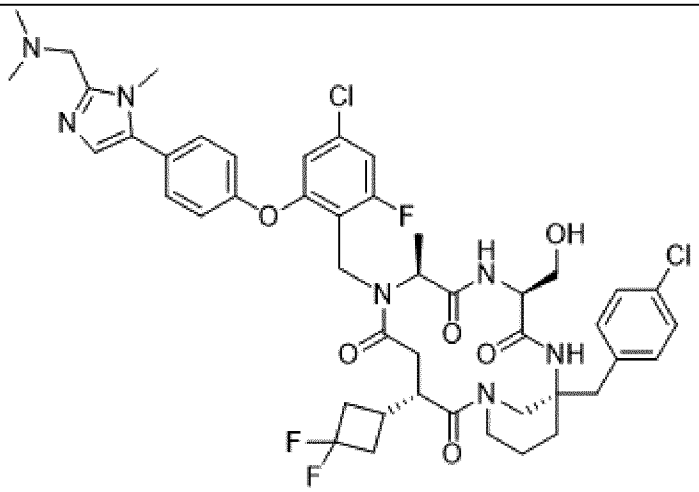
№ Соед.	Структура	LCMS
49		Аналитический способ 3 t_R=1,12 мин. $[M+H]^+$ = 952,4
51		Аналитический способ 2 t_R=2,91 мин. $[M+H]^+$ = 878,4
54		Аналитический способ 2 t_R=2,97 мин. Аналитический способ 2 $[M+H]^+$ = 926,3

№ Соед.	Структура	LCMS
56		Аналитический способ 3 t_R=1,07 мин. $[M+H]^+$ = 909,4
69		Аналитический способ 3 t_R=1,07 мин. $[M+H]^+$ = 946,4
75		Аналитический способ 3 t_R=1,11 мин. $[M+H]^+$ = 936,4

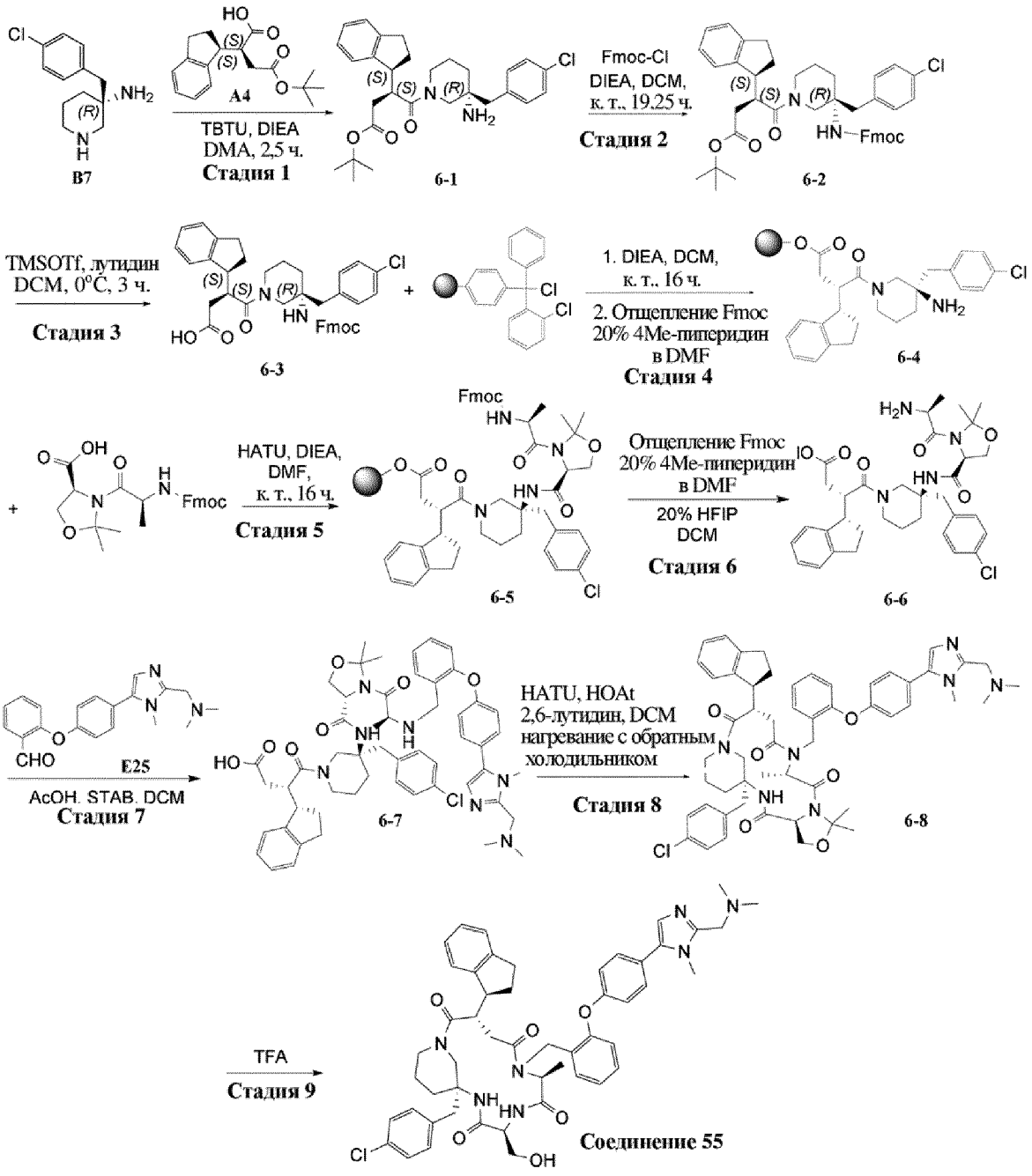
№ Соед.	Структура	LCMS
80		Аналитический способ 3 t_R=1,15 мин. $[M+H]^+$ = 994,3
87		Аналитический способ 2 t_R=2,93 мин. $[M+H]^+$ = 944,6
88		Аналитический способ 2 t_R=2,93 мин. $[M+H]^+$ = 932,6

№ Соед.	Структура	LCMS
98		Аналитический способ 2 t_R=3,02 мин. $[M+H]^+$ = 942,5
145		Аналитический способ 3 t_R=1,09 мин. $[M+H]^+$ = 890,4
148		Аналитический способ 4 t_R=2,13 мин. $[M+H]^+$ = 900,5

№ Соед.	Структура	LCMS
150		Аналитический способ 3 t_R=1,07 минуты $[M+H]^+$ = 894,4
152		Аналитический способ 3 t_R=1,22 мин. $[M+H]^+$ = 972,4
153		Аналитический способ 3 t_R=1,09 мин. $[M+H]^+$ = 916,4

№ Соед.	Структура	LCMS
154		Аналитический способ 3 t_R=1,09 мин. $[M+H]^+$ = 918,4
155		Аналитический способ 3 t_R=1,15 мин. MS $[M+H]^+$ = 904,4
161		Аналитический способ 4 t_R=1,99 мин. $[M+H]^+$ = 926,2

Пример 8.26. Синтез (3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-13-(4-хлорбензил)-3-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-6-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 55)



Стадия 1. **(*S*)-трет-Бутил-4-((*R*)-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-оксобутаноат (6-1)**

К раствору **A4** (1,376 г, 4,74 ммоль) и TBTU (1,522 г, 4,74 ммоль) в DMA (10 мл) добавляли DIEA (1,08 мл, 6,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. при к. т. и затем добавляли к раствору **B7** (1,41 г, 4,74 ммоль) в DMA (10 мл) и DIEA (3,31 мл, 18,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. при к. т., растворитель удаляли *in vacuo* и полученный осадок разделяли между EtOAc (100 мл) и 1 М водн. $NaHCO_3$ (40 мл). Органическую фазу промывали с помощью 1 М $NaHCO_3$ (2 х 15 мл) и солевого раствора (15 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **6-1** (2,4 г, 3,86 ммоль, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. Продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,30 мин., $[M+H]^+$ = 497,4.

Стадия 2. **(*S*)-*трет*-Бутил-4-((*R*)-3-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-оксобутаноат (6-2)**

К **6-1** (2,4 г, 4,83 ммоль), растворенному в DCM (20 мл), добавляли DIPEA (1,69 мл, 9,66 ммоль) и раствор Fmoc-Cl (1,25 г, 4,83 ммоль) в DCM (10 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и осадок разделяли между EtOAc (70 мл) и 1 M $NaHCO_3$ (50 мл). Органическую фазу промывали с помощью 1 M $NaHCO_3$ (50 мл), воды (100 мл) и солевого раствора (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-40% EtOAc/гептан) с получением после концентрирования чистых фракций **6-2** в виде белой пены (2,2 г, 2,91 ммоль, выход 60,2%). Аналитический способ 5, t_R=1,56 мин., $[M+H]^+$ = 718,7.

Стадия 3. **(*S*)-4-((*R*)-3-((((9*H*-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота (6-3)**

К раствору **6-2** (2,2 г, 3,06 ммоль) и лутидина (3,56 мл, 30,6 ммоль) в DCM (50 мл) при температуре 0°C по каплям добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (2,76 мл, 15,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. при температуре 0°C. DCM (100 мл) и затем добавляли 5% водн. $KHSO_4$ (50 мл), и фазы разделялись. Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $KHSO_4$ (3 x 30 мл) и солевого раствора (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo* с получением **6-3** в виде грязно-белого твердого вещества (2,2 г, 3,32 ммоль, ~количественный выход). Аналитический способ 5, t_R=0,92 мин., $[M+H]^+$ = 662,7. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. **Загруженная на смолу (*S*)-4-((*R*)-3-((((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота (6-4)**

Стадия 4-1. К **6-3** (2,2 г, 3,32 ммоль), растворенному в DCM (65 мл), добавляли DIPEA (3,48 мл, 19,90 ммоль). Полученную смесь добавляли в стеклянную пробирку, содержащую предварительно промытую 2-хлортритилхлоридную смолу (6,22 г, 9,95 ммоль), и встряхивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционный раствор высушивали и смолу промывали с помощью DCM (3 × 40 мл) и DMA (2 × 40 мл). Наконец, смолу поглощали в смеси DCM/MeOH (50 мл/20 мл) и встряхивали в течение 30 мин. Полученную смесь высушивали и смолу фильтровали, и промывали с помощью DMF (2 x 40 мл) и DCM (2 x 40 мл).

Стадия 4-2. В стеклянную пробирку, содержащую смолу из *стадии 4-1*, добавляли раствор 20% 4-Me-пиперидина в DMF (100 мл) и полученную смесь взбалтывали при к. т. в течение 2 ч. Смесь фильтровали, промывали с помощью DMF (100 мл x 2) и DCM (100 мл x 2) и высушивали в вакууме с получением **6-4** (6,3 г, неочищенный). Небольшое

количество смолы гидролизовали с помощью TFA для определения чистоты. Аналитический способ 7, t_R=0,81 мин., $[M+H]^+$ = 441,4.

Стадия 5. **Загруженная на смолу (*S*)-4-((*R*)-3-((*S*)-3-((((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((S)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота (6-5)**

К **6-4** (4g, 8,79 ммоль) в пробирке Falcon объемом 40 мл добавляли предварительно смешанный раствор Fmoc-Ala-Ser[Psi-Pro]-OH (5,78 г, 13,19 ммоль), DIPEA (6,14 мл, 35,2 ммоль) и HATU (5,01 г, 13,19 ммоль) в DMF (30 мл) и пробирку взбалтывали при к. т. в течение ночи. Смолу затем фильтровали и промывали с помощью DMF (100 мл x 2), затем DCM (100 мл x 2) с получением **6-5** (1,33 г, неочищенный). Аналитический способ 7, t_R=1,33 минуты; $[M+H]^+$ = 821,3 (масса с незащищенным серином).

Стадия 6. **(*S*)-4-((*R*)-3-((*S*)-3-((*S*)-2-Аминопропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота (6-6)**

К **6-5** (1,33 г, 1,52 ммоль) в стеклянной пробирке объемом 100 мл добавляли 20% 4-Ме-пиперидин в DMF (50 мл) и пробирку взбалтывали при к. т. в течение 2 ч. Затем смолу фильтровали и промывали с помощью DMF (50 мл x 2), затем DCM (50 мл x 2). Полученную смолу помещали обратно в стеклянную пробирку и добавляли раствор 20% HFIP в DCM (50 мл). Смесь взбалтывали при к. т. в течение 20 мин. и раствор высушивали и собирали. Данную стадию повторяли в общем три раза и собранный раствор концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного твердого вещества. (~1,6 г). Неочищенный материал затем очищали на колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-60% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **6-6** в виде белого твердого вещества (800 мг, 0,88 ммоль, выход 57,6%). Аналитический способ 5, t_R=0,72 мин., $[M+H]^+$ = 639,3.

Стадия 7. **(*S*)-4-((*R*)-3-(4-Хлорбензил)-3-((*S*)-3-((*S*)-2-((2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)-3-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота (6-7)**

К промежуточному соединению **6-6** (100 мг, 0,156 ммоль), растворенному в DCM (2 мл) и NMP (1 мл), добавляли промежуточное соединение **E25** (52,5 мг, 0,16 ммоль), затем уксусную кислоту (45 мкл, 0,78 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (166 мг, 0,782 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 16 ч. при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH/вода (1 мл) и перемешивали до тех пор, пока не прекращалось образование газа. Смесь концентрировали и непосредственно очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **6-7** в

виде белого твердого вещества (105 мг, 70%). Аналитический способ 2, t_R=1,94 мин., $[M+H]^+$ = 958,5.

Стадия 8. **(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-13-(4-Хлорбензил)-3-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-6-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (6-8)**

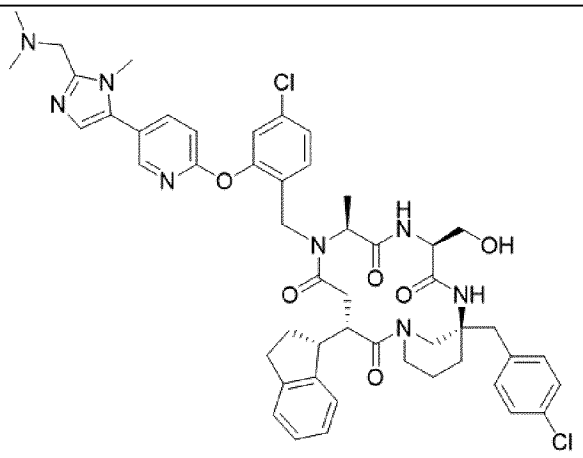
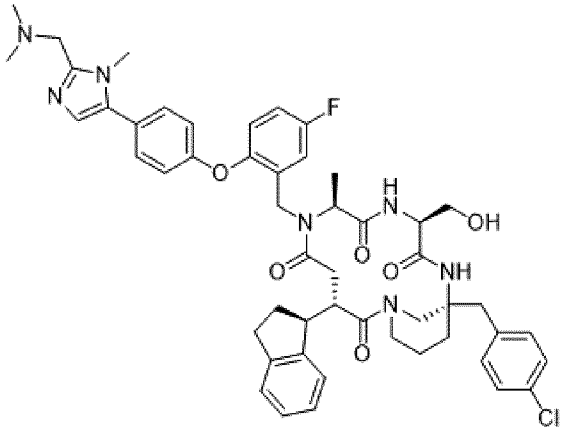
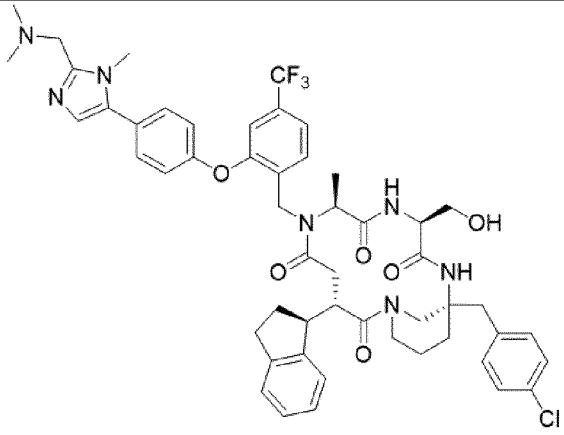
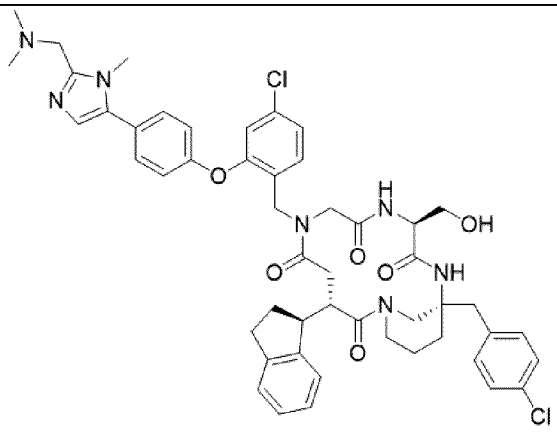
К **6-7** (105 мг, 0,110 ммоль), растворенному в DCM (150 мл), добавляли HATU (167 мг, 0,438 ммоль), 2,6-лутидин (0,38 мл, 3,29 ммоль) и HOAt (15 мг, 0,11 ммоль) и полученную смесь перемешивали при температуре 45°C в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали до сухого состояния и разделяли между EtOAc (100 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (100 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **6-8** (103 мг, неочищенный). Материал применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 2; t_R=3,18 мин., $[M+H]^+$ = 940,7.

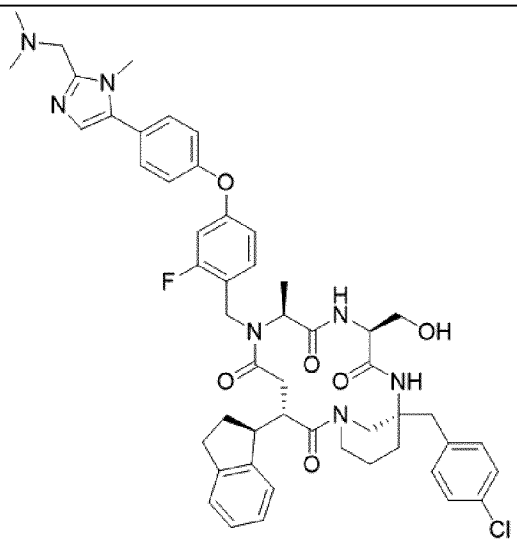
Стадия 9. **(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-13-(4-Хлорбензил)-3-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-6-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 55)**

6-8 (103 мг, 0,11 ммоль) растворяли в смеси ACN/H_2O (5:3) (8 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли по каплям TFA (1,02 мл, 13,2 ммоль) (предварительно охлажденный), ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 75 мин. Добавляли насыщенный водный $NaHCO_3$ и мутную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (x 2). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное неочищенное масло очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью MeCN/вода с 0,1% NH_4OH) с получением **соединения 55** в виде белого твердого вещества (23 мг, 0,02 ммоль, выход 22,1%). Аналитический способ 7, t_R=1,09 мин., $[M+H]^+$ = 900,5.

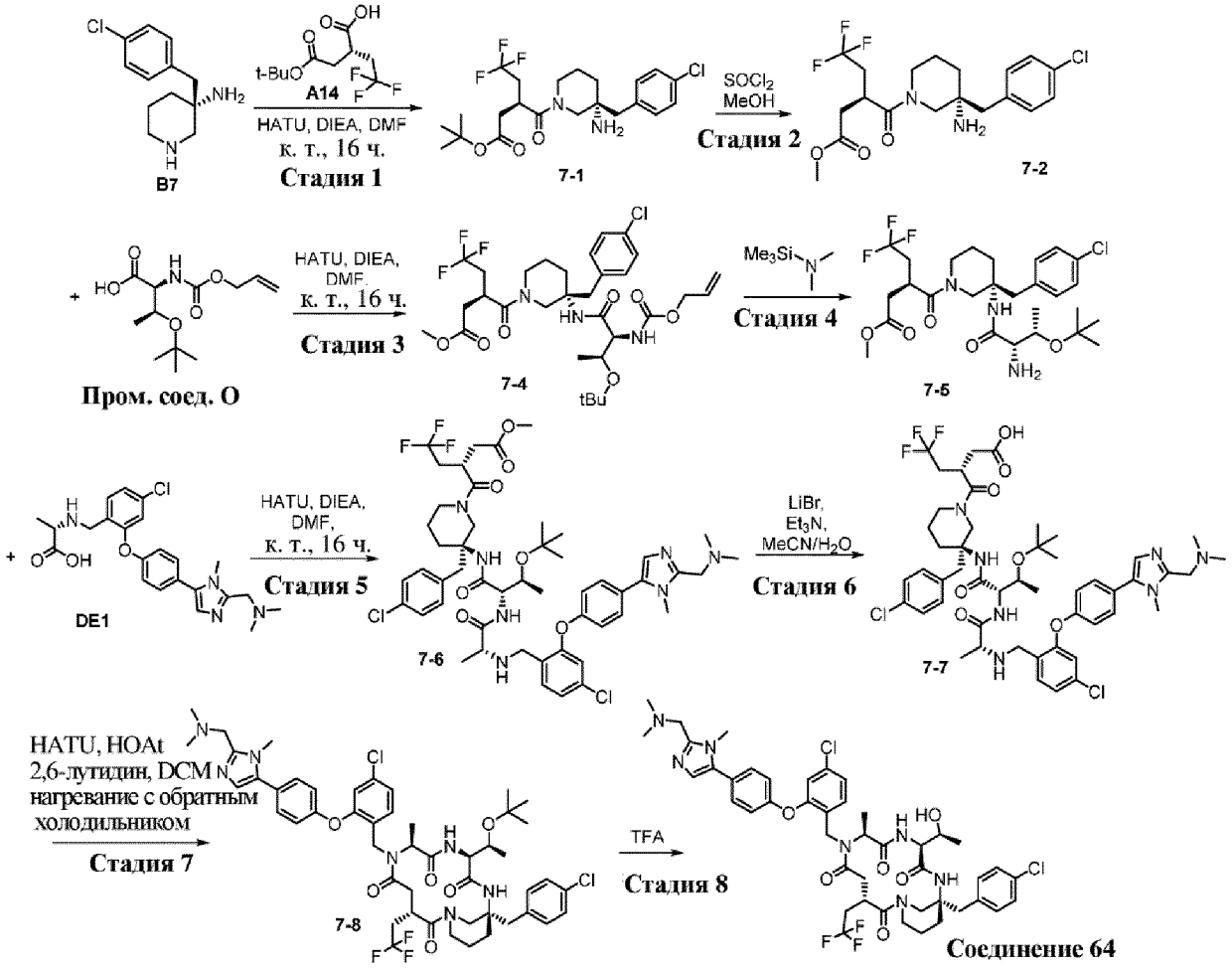
Соединения в **таблице 19** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.26 для **соединения 55**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

Таблица 19.

№ Соед.	Структура	LCMS
31		Аналитический способ 2 t_R=2,96 мин. $[M+H]^+$ = 935,5
73		Аналитический способ 7 t_R=1,02 мин. $[M+H]^+$ = 918,5
90		Аналитический способ 7 t_R=1,05 мин. $[M+H]^+$ = 968,6
100		Аналитический способ 7 t_R=1,08 мин. $[M+H]^+$ = 920,5

№ Соед.	Структура	LCMS
123		Аналитический способ 7 t_R=1,11 мин. $[M+H]^+$ = 918,5

Пример 8.27. Синтез (3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((*S*)-1-гидроксиэтил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 64)



Стадия 1. **(*S*)-*трет*-Бутил-3-((*R*)-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (7-1)**

К раствору промежуточного соединения **A14** (2,58 г, 10,1 ммоль) и DIPEA (4,40 мл,

25,2 ммоль) в DMF (10 мл) 2 частями добавляли HATU (3,83 г, 10,1 ммоль) в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. и затем добавляли к охлажденному на льду раствору промежуточного соединения **B7** (3 г, 10,08 ммоль) и DIPEA (8,80 мл, 50,4 ммоль) в DMF (20 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры, перемешивали в течение 90 мин. и затем разделяли между EtOAc и насыщенным водн. раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (x 2) и объединенные органические фазы промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, воды (x 3) и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **7-1** (1,63 г, 3,52 ммоль, выход 34,9%) в виде оранжево-коричневого масла. Аналитический способ 5, t_R=1,18 мин., $[M+H]^+$ = 463,7. Продукт применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. **(*S*)-Метил-3-((*R*)-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (7-2)**

Раствор **7-1** (1,63 г, 3,52 ммоль) в безводном MeOH (15 мл) охлаждали на ледяной бане. К раствору по каплям добавляли $SOCl_2$ (2,57 мл, 35,2 ммоль). После добавления ледяной бане позволяли растаять и продолжали перемешивание при температуре 45°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь вновь охлаждали до к. т. и концентрировали с получением **7-2** (1,48 г), который применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,01 мин., $[M+H]^+$ = 421,3.

Стадия 3. **(*S*)-Метил-3-((*R*)-3-((2*S*,3*S*)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)-3-(трет-бутокси)бутанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (7-4)**

К раствору **пром. соед. O** (457 мг, 1,76 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (736 мг, 1,94 ммоль) и DIPEA (1,85 мл, 10,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 мин. и одной частью добавляли **7-2** (741 мг, 1,76 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ (дважды), затем солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **7-4** в виде коричневого масла (1,1 г, 1,66 ммоль, выход 94%). Продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,27 мин., $[M+H]^+$ = 662,4.

Стадия 4. **(*S*)-Метил-3-((*R*)-3-((2*S*,3*S*)-2-амино-3-(трет-бутокси)бутанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (7-5)**

Раствор **7-4** (1,1 г, 1,66 ммоль) в DCM (30 мл) и N, N,1,1,1-пентаметилсиланамине (2,66 мл, 16,6 ммоль) дегазировали путем барботирования газообразного N_2 через раствор в течение 10 мин. Добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,10 г, 0,08 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной смеси в течение 20 мин. Реакционную смесь затем гасили с помощью воды и обеспечивали перемешивание в течение 5 мин. Фазы разделялись и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **7-5** в виде неочищенного масла (960 мг). Продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5,

t_R=1,23 мин., $[M+H]^+$ = 578,0.

Стадия 5. **(*S*)-Метил-3-((*R*)-3-((2*S*,3*S*)-3-(трет-бутокси)-2-((*R*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)бутанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (7-6)**

К смеси **DE1** (0,74 г, 1,66 ммоль) и **7-5** (0,96 г, 1,66 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли DIPEA (0,87 мл, 4,98 ммоль), затем TBTU (0,53 г, 1,66 ммоль). Обеспечивали перемешивание полученной смеси в течение 45 мин. и затем гасили с помощью насыщенный водн. $NaHCO_3$ (50 мл). Смесь концентрировали с удалением большей части ACN и поглощали в EtOAc (100 мл). Фазы разделялись и водную фазу повторно экстрагировали с помощью EtOAc (х 2). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный осадок очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с нормальной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-10% DCM/MeOH) с получением **7-6** в виде белого твердого вещества (1,09 г, 1,09 ммоль, выход 65,4%). Аналитический способ 5, t_R=1,40 мин., $[M+H]^+$ = 1002,6.

Стадия 6. **(*S*)-3-((*R*)-3-((2*S*,3*S*)-3-(*трет*-Бутокси)-2-((*R*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)бутанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (7-7)**

К раствору **7-6** (1,09 г, 1,09 ммоль) в ACN (7,4 мл) и воде (0,4 мл) добавляли триэтиламин (1,52 мл, 10,9 ммоль), затем LiBr (1,89 г, 21,7 ммоль). Полученную смесь нагревали до 45°C и обеспечивали перемешивание в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Осадок разделяли в EtOAc/вода и фазы разделялись. Водную фазу подкисляли с помощью 0,5 н. HCl до pH ~6. Водную фазу снова экстрагировали. Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **7-7** в виде желтого смолистого твердого вещества (980 мг, 0,99 ммоль, выход 91%). Продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=0,95 мин., $[M+H]^+$ = 988,6.

Стадия 7. **(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-10-((*S*)-1-(*трет*-Бутокси)этил)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (7-8)**

К раствору **7-7** (980 мг, 0,99 ммоль) в DCM (900 мл) добавляли 2,6-лутидин (2,31 мл, 19,8 ммоль), HOAt (135 мг, 0,99 ммоль) и HATU (1,51 г, 3,96 ммоль) и полученную смесь нагревали при температуре 40°C (нагревающая баня) в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и промывали с помощью $NaHCO_3$ и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **7-8** в виде неочищенного масла (1 г). Продукт применяли на следующей стадии без очистки.

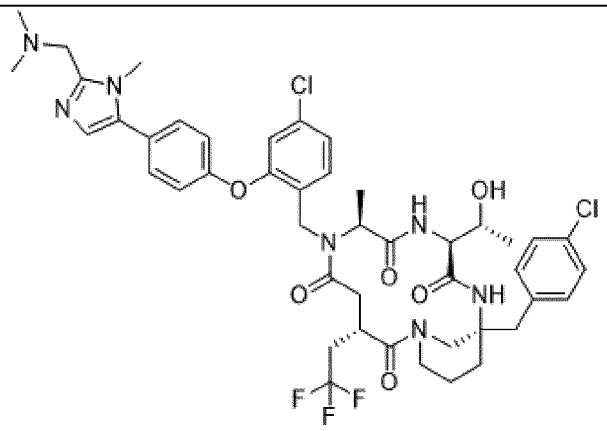
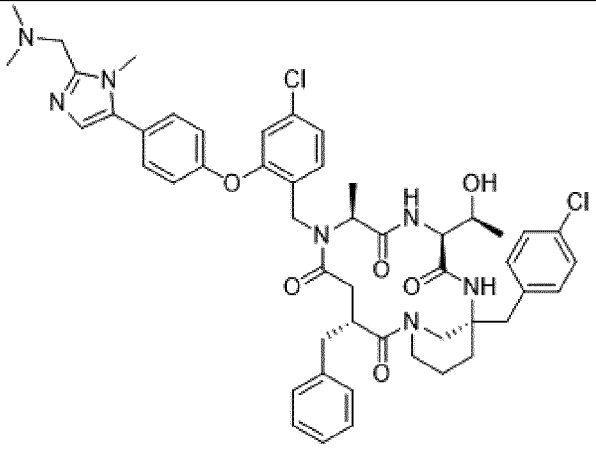
Аналитический способ 5, t_R=1,41 мин., $[M+H]^+$ = 970,7.

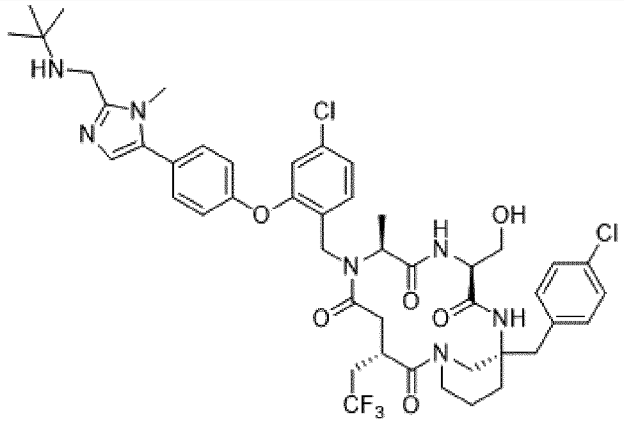
Стадия 8. **(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((S)-1-гидроксиэтил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 64)**

К смеси **7-8** (1 г, 1,03 ммоль) в DCM (2,6 мл) при температуре 0°C по каплям добавляли TFA (3,17 мл, 41,2 ммоль). Обеспечивали перемешивание полученной смеси в течение 4 ч. и затем концентрировали *in vacuo* и очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 45-80% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением после концентрирования чистых фракций **соединения 64** в виде белого твердого вещества (180 мг, 0,187 ммоль, выход 18,2%). Аналитический способ 7, t_R =1,02 мин., $[M+H]^+$ = 914,3.

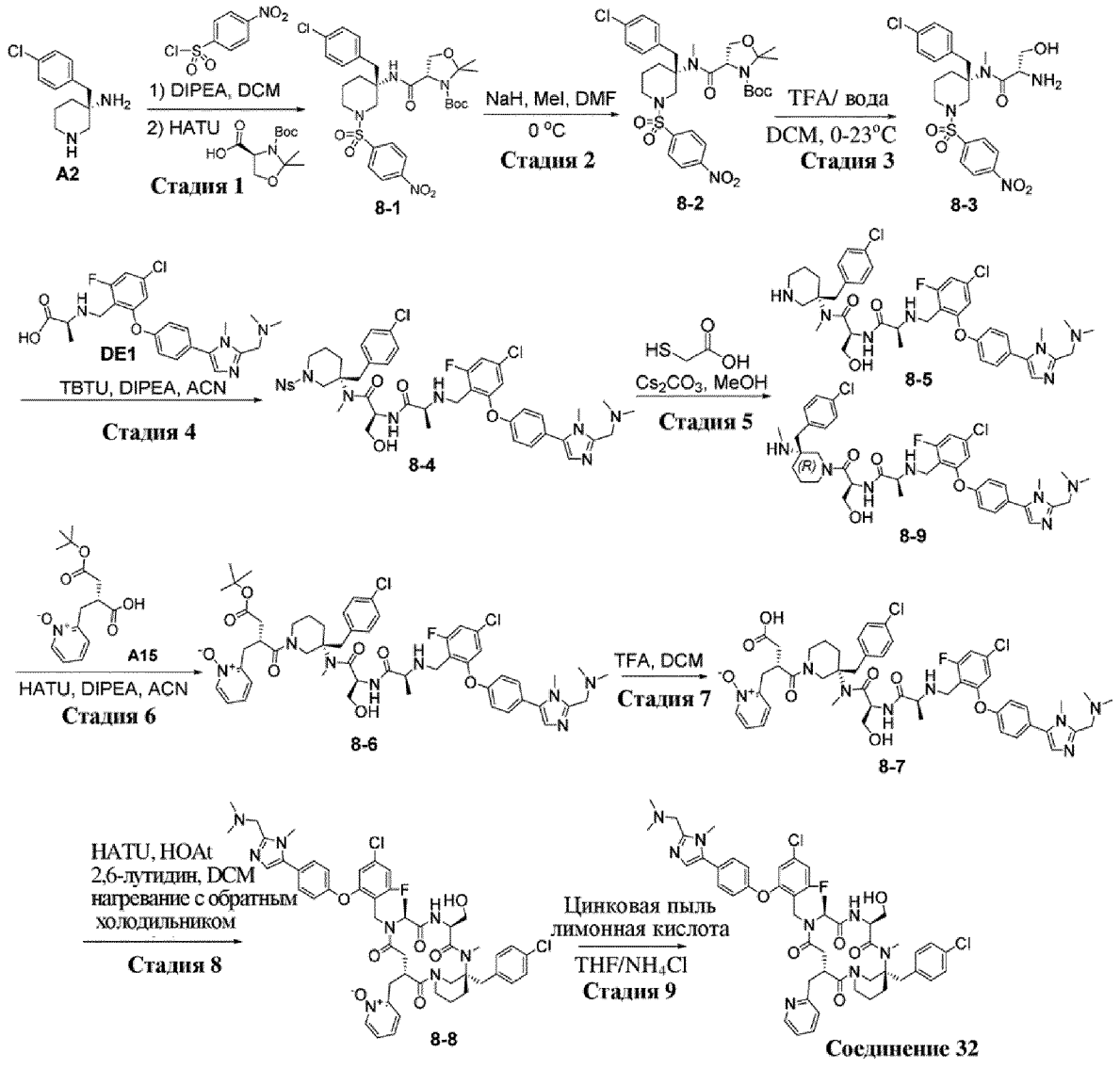
Соединения в **таблице 20** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.27 для **соединения 64**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

Таблица 20.

№ Соед.	Структура	LCMS
97		Аналитический способ 7 t_R=0,96 мин. $[M+H]^+$ = 914,4
109		Аналитический способ 7 t_R=1,00 мин. $[M+H]^+$ = 922,5

№ Соед.	Структура	LCMS
147		Аналитический способ 4 t_R=2,07 мин. $[M+H]^+$ = 928,4

Пример 8.28. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 32)



Стадия 1. **(*R*)-3-(4-Хлорбензил)-1-((4-нитрофенил)сульфонил)пиперидин-3-**

амин, (*S*)-*трет*-бутил-4-(((*R*)-3-(4-хлорбензил)-1-((4-нитрофенил)сульфонил)пиперидин-3-ил)карбамоил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат (8-1)

К суспензии **B7** (370 мг, 1,24 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TEA (1,73 мл, 12,4 ммоль) и нозилхлорид (275 мг, 1,24 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 10 мин. и затем добавляли (*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоновую кислоту (335 мг, 1,37 ммоль) и HATU (520 мг, 1,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем добавляли дополнительные (*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоновую кислоту (0,5 экв.) и HATU (0,5 экв.). Смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и промывали с помощью 2 x 50 мл 5% раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного масла. Материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-100% EtOAc/гептан) с получением **8-1** (810 мг, 1,27 ммоль) в виде белой пены. Аналитический способ 5, t_R=1,30 мин., $[M+H]^+$ - 100= 537,2.

Стадия 2. **(*S*)-*трет*-Бутил-4-(((R)-3-(4-хлорбензил)-1-((4-нитрофенил)сульфонил)пиперидин-3-ил)(метил)карбамоил)-2,2-диметилоксазолидин-3-карбоксилат (8-2)**

К раствору **8-1** (780 мг, 1,22 ммоль) в безводном DMF (10 мл) при температуре 0°C в атмосфере азота добавляли NaH (60% в минеральном масле, 112 мг, 2,80 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 60 мин. Добавляли MeI (0,31 мл, 4,90 ммоль) и продолжали перемешивание при температуре 0°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного $NaHCO_3$ и воды с получением взвеси. Серый осадок собирали путем вакуумной фильтрации и повторно растворяли в EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью воды и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **8-2** (690 мг, 1,06 ммоль, выход 87%) в виде желтой пены. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,34 мин., MS $[M+H-100]^+$ =551,1.

Стадия 3. **(*S*)-2-Амино-N-((*R*)-3-(4-хлорбензил)-1-((4-нитрофенил)сульфонил)пиперидин-3-ил)-3-гидрокси-N-метилпропанамид (8-3)**

К раствору **8-2** (680 мг, 1,04 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (5 мл, 64,9 ммоль) при температуре 0°C. Ледяную баню удаляли и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли воду (0,06 мл, 3,13 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 дополнительного часа. Реакционную смесь концентрировали для удаления избытка TFA. Полученное неочищенное масло разбавляли с помощью 15 мл 2 н. Na_2CO_3 и экстрагировали с помощью 2 x 20 мл DCM. Объединенные органические фазы промывали с помощью насыщенного $NaHCO_3$, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **8-3** (534 мг, 1,04 ммоль, выход 100%) в виде желтой пены. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический

способ 5, t_R=0,96 мин., $[M+H]^+$ =511,2.

Стадия 4. **(*S*)-2-((*S*)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-N-((*R*)-3-(4-хлорбензил)-1-((4-нитрофенил)сульфонил)пиперидин-3-ил)-3-гидрокси-N-метилпропанамид (8-4)**

К суспензии **8-3** (482 мг, 1,05 ммоль) в ACN (15 мл) добавляли DIPEA (0,55 мл, 3,14 ммоль) и TBTU (336 мг, 1,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 мин. и затем добавляли раствор **DE1** (534 мг, 1,05 ммоль, в 10 мл ACN). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. и затем добавляли раствор насыщенного $NaHCO_3$ и воду (50 мл каждого). Смесь затем экстрагировали с помощью 2 x 50 мл DCM. Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **13-4** (1,06 г, 0,83 ммоль, выход 79%) в виде желтой пены. Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,22 мин., $[M+H]^+$ =953,5.

Стадия 5. **(*S*)-2-((*S*)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-N-((*R*)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)-3-гидрокси-N-метилпропанамид (8-5)**

К раствору **8-4** (482 мг, 0,51 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли меркаптоуксусную кислоту (0,14 мл, 2,02 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,15 г, 3,54 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3,5 ч., разбавляли с помощью 150 мл воды и экстрагировали с помощью 2 x 100 мл DCM (может потребоваться небольшое количество солевого раствора для способствования разделению). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **8-5** (388 мг, 0,505 ммоль, ~ количественный выход) в виде желтой пены (аналитический способ 5, t_R=1,15 мин.; $[M+H]^+$ =768,3.), содержащей ~10% **8-9** (аналитический способ 5, t_R=1,23 мин.). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6. **2-((*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (8-6)**

К раствору **A15** (135 мг, 0,48 ммоль) в 5 мл ACN добавляли DIPEA (0,34 мл, 1,92 ммоль) и HATU (183 мг, 0,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. перед добавлением к раствору **8-5** (369 мг, 0,48 ммоль) в 6 мл ACN. Реакцию продолжали в течение 30 мин., затем гасили с помощью 50 мл 5% $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали с помощью 2 x 50 мл EtOAc. Объединенные фазы EtOAc промывали с помощью солевого раствора и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **8-6** (495 мг, 0,480 ммоль, предположительный количественный выход) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,15 мин., $[M+H]^+$ =1031,8.

Стадия 7. **2-((*R*)-2-(Карбоксиметил)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиридин-1-оксид (8-7)**

К раствору **8-6** (495 мг, 0,480 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл, 64,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. и затем концентрировали. Неочищенный продукт поглощали в DMSO и непосредственно очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-50% вода/ACN, содержащего 0,1% NH_4OH) с получением **8-7** (125 мг, 0,11 ммоль, выход 23%) после сублимационного высушивания чистых фракций. Аналитический способ 5, t_R=0,78 мин., $[M+H]^+$ =975,3.

Стадия 8. **2-(((3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксид (8-8)**

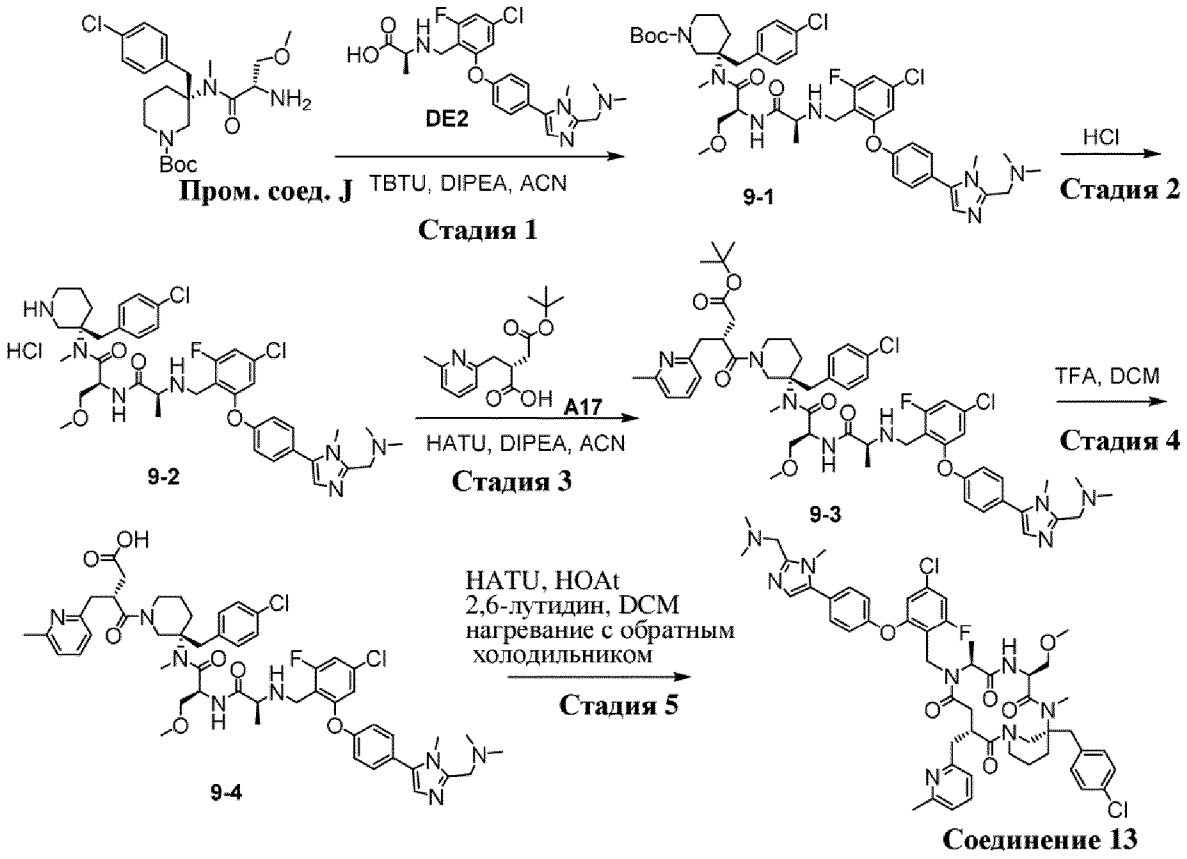
К раствору **8-7** (125 мг, 0,13 ммоль) в DCM (120 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,45 мл, 3,84 ммоль), HOAt (17,4 мг, 0,13 ммоль) и HATU (195 мг, 0,51 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. на нагревательной бане с температурой 48°C, снова охлаждали до к. т. и затем концентрировали. Неочищенный осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (50 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **8-8** (123 мг, 0,13 ммоль, предположительный количественный выход). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=0,96 мин., $[M+H]^+$ =957,4.

Стадия 9. **(3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 32)**

К раствору **8-8** (123 мг, 0,13 ммоль) в THF (15 мл) добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (5 мл), цинковую пыль (537 мг, 8,22 ммоль) и лимонную кислоту (444 мг, 2,31 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. с получением двухфазной смеси. Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы концентрировали и полученный осадок поглощали в DCM, промывали с помощью 5% раствора $NaHCO_3$, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт поглощали в DMSO и очищали с помощью HPLC (0,1% NH_4OH в качестве буфера) с получением **соединения 32** (20 мг, 0,02 ммоль, выход 16%) после сублимационного высушивания чистых фракций. Аналитический способ 2, t_R=2,59 минуты, $[M+H]^+$ =941,5.

Пример 8.29. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-

1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 13)



Стадия 1. **(*R*)-*трет*-Бутил-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (9-1)**

К раствору промежуточного соединения **J** (0,50 г, 1,13 ммоль) и **DE2** (0,57 г, 1,24 ммоль) в ACN (25 мл) добавляли DIPEA (0,59 мл, 3,38 ммоль) и TBTU (0,40 г, 1,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч., разбавляли с помощью полунасыщенного раствора $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали с помощью 100 мл EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **9-1** (1 г, количественный выход) в виде желтой пены. Аналитический способ 5, t_R=1,33 мин., $[M+H]^+$ = 882,7. Материал применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. **Гидрохлорид (*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-N-((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)-3-метокси-N-метилпропанамида (9-2)**

К охлажденной смеси **9-1** (1 г, 1,13 ммоль) в безводном метаноле (11 мл) и на ледяной бане добавляли холодный HCl в диоксане (4 н., 11,3 мл, 45,1 ммоль). Ледяную баню удаляли и полученную смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1,5 ч.

Добавляли дополнительные метанол (11 мл) и HCl (20 экв., 4 н. в диоксане) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли толуол и смесь снова концентрировали. Данную стадию повторяли три раза с получением **9-2** в виде желтого твердого вещества (0,97 г, ~количественный выход). Аналитический способ 5, t_R=1,17 мин., $[M+H]^+$ = 782,4. Материал применяли на следующей стадии без очистки.

Стадия 3. **(*R*)-*трет*-Бутил-4-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-4-оксобутаноат (9-3)**

К раствору **9-2** (0,48 г, 0,56 ммоль) в 10 мл ACN добавляли DIPEA (0,30 мл, 1,69 ммоль) и промежуточное соединение **A17** (0,19 г, 0,68 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. и добавляли HATU (0,26 г, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч., гасили с помощью 50 мл 5% раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью 2 x 50 мл EtOAc. Объединенные органические фазы промывали с помощью 5% раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора. Смесь высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **9-3** в виде желтого твердого вещества (0,589 г, 0,56 ммоль, предположительный количественный выход). Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,34 мин., $[M+H]^+$ = 1043,7.

Стадия 4. **(R)-4-((R)-3-((S)-2-((S)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-4-оксобутановая кислота (9-4)**

К раствору **9-3** (589 мг, 0,56 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл, 64,9 ммоль) при температуре 0°C. Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., и затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли толуол и смесь снова концентрировали (повторяли стадию еще один раз) для удаления избытка TFA. Неочищенный материал затем очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-50% вода/ACN с 0,1%NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **9-4** (153 мг, 0,16 ммоль, выход 28%) в виде белого порошка. Аналитический способ 5, t_R=0,82 мин., $[M+H]^+$ = 987,3.

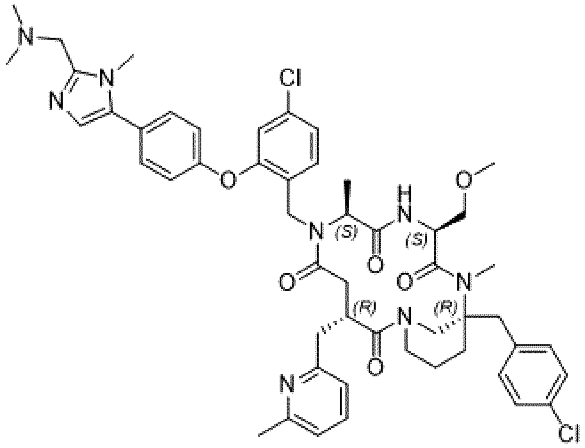
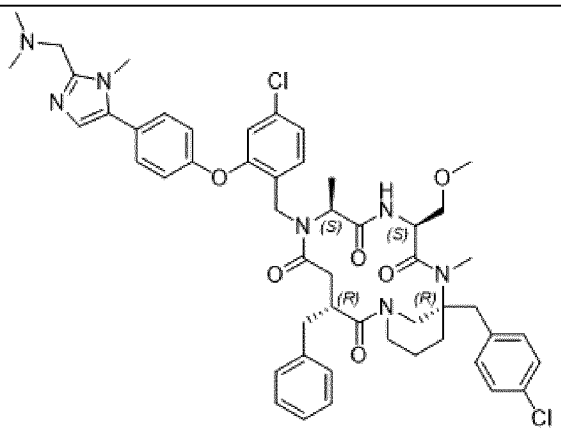
Стадия 5. **(3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 13)**

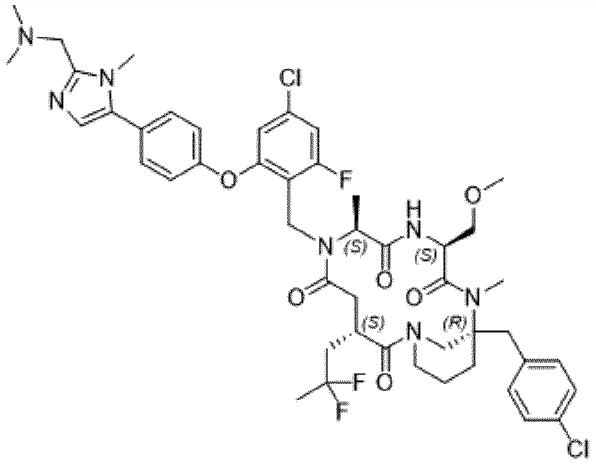
К раствору **9-4** (153 мг, 0,16 ммоль) в безводном DCM (100 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,54 мл, 4,65 ммоль), HOAt (21 мг, 0,16 ммоль) и HATU (236 мг, 0,62 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи на нагревательной

бане с температурой 48°C, затем охлаждали до к. т. и концентрировали до сухого состояния. Полученный осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (50 мл). Органическую фазу собирали, промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное масло поглощали в ACN и очищали с помощью HPLC (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN) с получением **соединения 13** (52 мг, 0,05 ммоль, выход 33%) после сублимационного высушивания чистых фракций. Аналитический способ 2, t_R=2,89 мин., $[M+H]^+$ = 969,7.

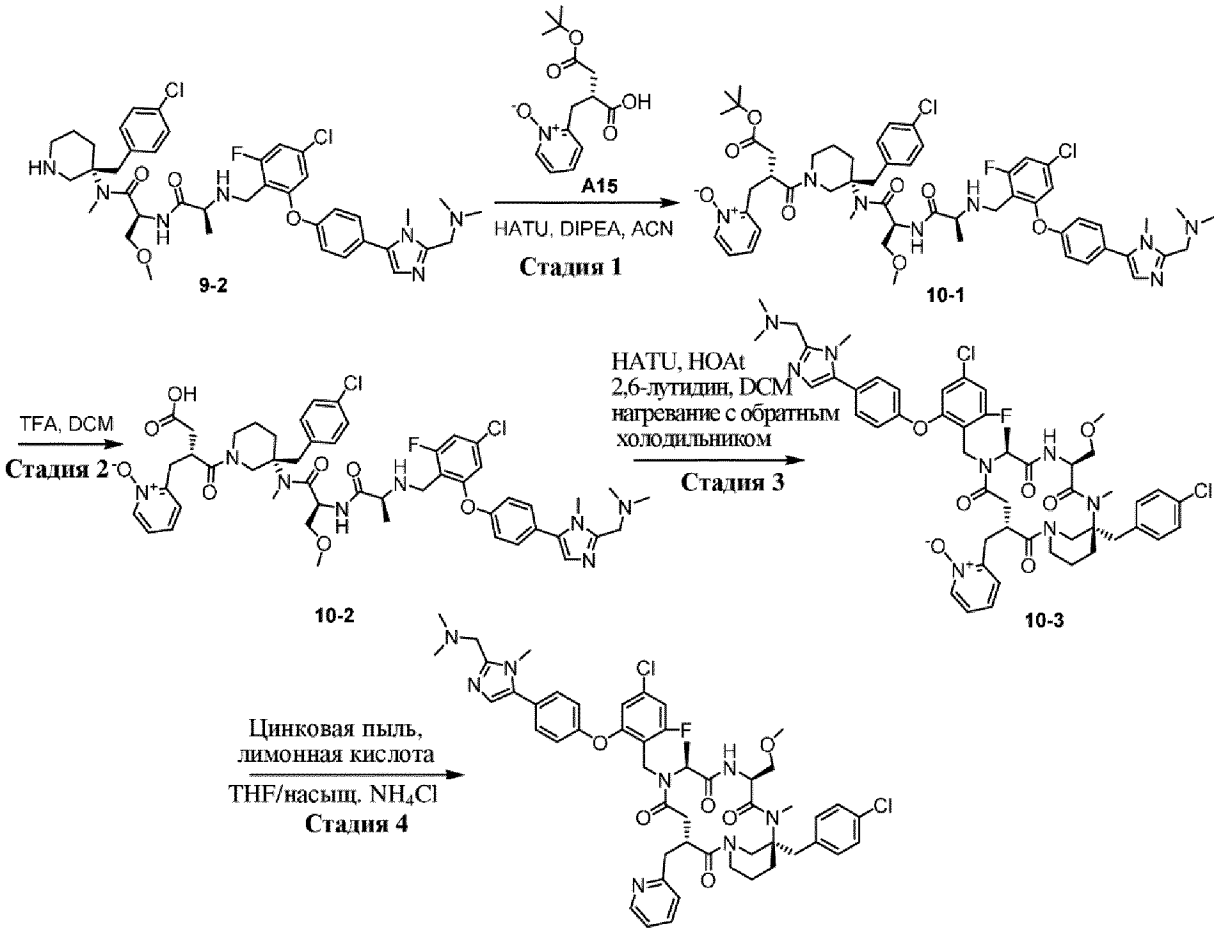
Соединения в **таблице 21** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.29 для **соединения 13**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

Таблица 21.

№ Соед.	Структура	LCMS
38		Аналитический способ 2 t_R=22,90 мин. $[M+H]^+$ = 951,2
65		Аналитический способ 2 t_R=23,20 мин. $[M+H]^+$ = 936,1

№ Соед.	Структура	LCMS
158		Аналитический способ 4 t_R=22,14 мин. $[M+H]^+$ = 942,5

Пример 8.30. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 57)



Пример 57

Стадия 1. **2-((*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (10-1)**

К раствору **A15** (40 мг, 0,143 ммоль) в 2 мл ACN добавляли DIPEA (0,08 мл, 0,48 ммоль) и HATU (54 мг, 0,14 ммоль)). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. и затем добавляли раствор **9-2** (93 мг, 0,12 ммоль) в 2 мл ACN. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, гасили с помощью 15 мл 5% $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали с помощью раствора 5% $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **10-1** (124 мг, 0,12 ммоль, ~количественный выход) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,20 мин., $[M+H]^+$ = 1045,5.

Стадия 2. **2-((*R*)-2-(Карбоксиметил)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиридин-1-оксид (10-2)**

К раствору **10-1** (124 мг, 0,12 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл, 26,1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1%NH_4OH) с получением **10-2** (26 мг, 0,03 ммоль, выход 22%) после сублимационного высушивания чистых фракций. Аналитический способ 5, t_R=0,77 мин., $[M+H]^+$ = 989,6.

Стадия 3. **2-(((3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксид (10-3)**

К раствору **10-2** (26 мг, 0,03 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,09 мл, 0,79 ммоль), HOAt (4 мг, 0,03 ммоль) и HATU (40 мг, 0,11 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. на нагревательной бане с температурой 48°C и затем охлаждали до к. т. и концентрировали. Осадок разделяли между EtOAc и 5% водн. раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 15 мл) и солевого раствора (15 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **10-3** (25 мг, 0,03 ммоль, ~ количественный выход), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,07 мин., $[M+H]^+$ = 971,4.

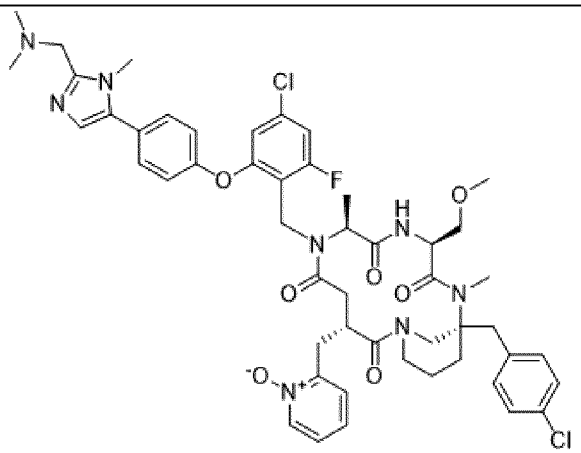
Стадия 4. **(3R,7S,10S,13R)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 57)**

К раствору **10-3** (25 мг, 0,03 ммоль) в THF (5 мл) добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (1,7 мл), цинк (109 мг, 1,66 ммоль) и лимонную кислоту (90 мг, 0,47 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. с получением двухфазной

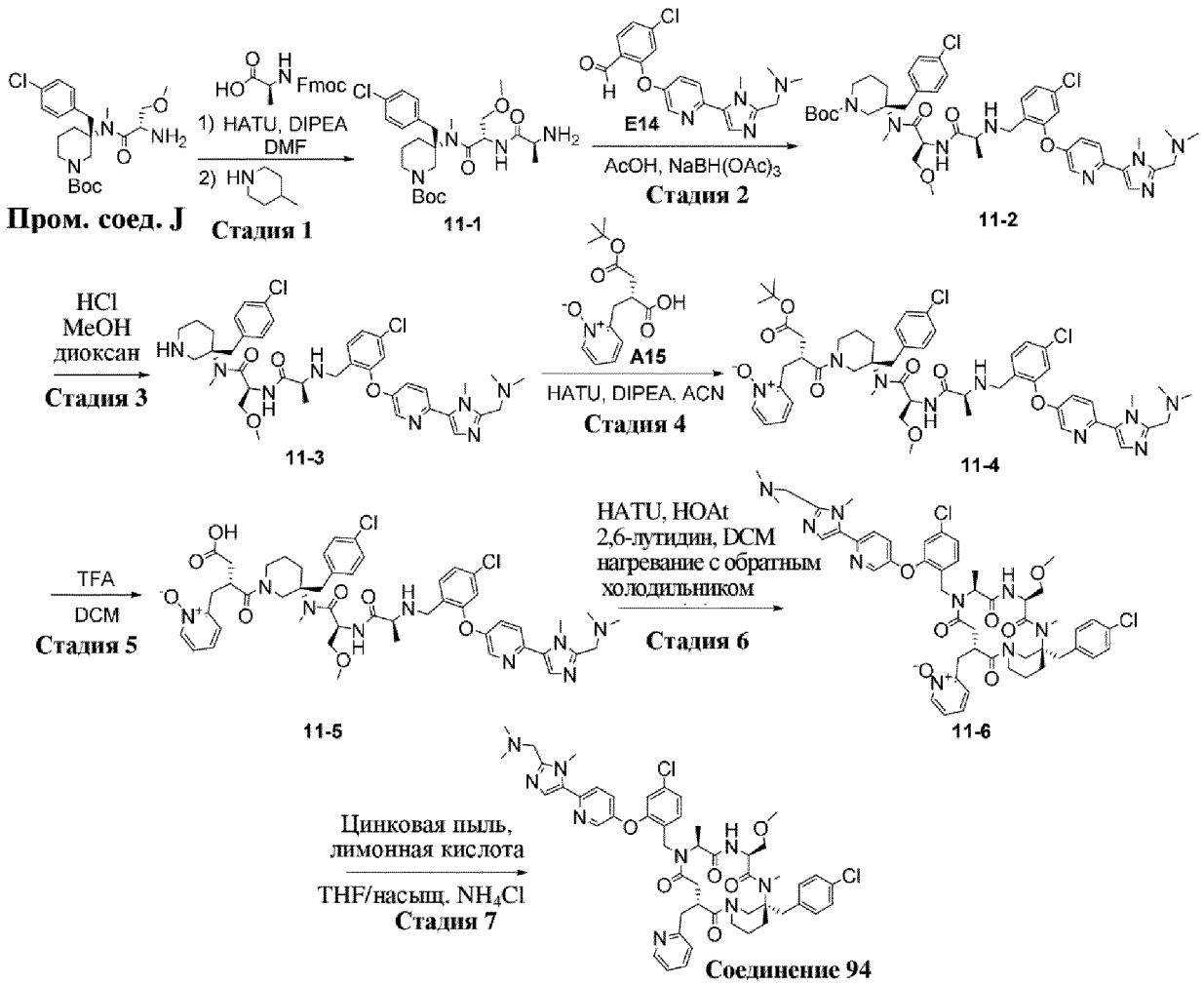
смеси. Органическую фазу собирали и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы концентрировали и полученный осадок поглощали в DCM, промывали с помощью 5% раствора $NaHCO_3$, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт поглощали в DMSO и очищали с помощью HPLC (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением **соединения 57** (12 мг, 0,01 ммоль, выход 48%). Аналитический способ 2, t_R=2,77 мин., $[M+H]^+$ = 955,4.

Соединение в **таблице 22** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.30 для **соединения 57**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

Таблица 22.

№ Соед.	Структура	LCMS
3		Аналитический способ 2 t_R=2,43 мин. $[M+H]^+$ = 971,7

Пример 8.31. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 94)



Стадия 1. **(*R*)-*трет*-Бутил-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (11-1)**

Стадия 1-1. К раствору промежуточного соединения **J** (252 мг, 0,57 ммоль) в DMF добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,14 ммоль), Fmoc-Ala-OH (187 мг, 0,60 ммоль) и HATU (228 мг, 0,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи.

Стадия 1-2. Затем добавляли 4-метилпиперидин (1,35 мл, 11,4 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 ч. до стадии полного удаления защитной группы. Полученную смесь разбавляли с помощью 50 мл EtOAc и промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ (3 x 50 мл). Объединенные органические фазы высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт поглощали в смеси DMSO/ACN и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением **11-1** (170 мг, 0,27 ммоль, выход 47%) после сублимационного высушивания чистых фракций. Аналитический способ 5, t_R =1,04 мин., $[M+H]^+$ = 511,1.

Стадия 2. **(*R*)-*трет*-Бутил-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-**

хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (11-2)

К смеси **11-1** (170 мг, 0,33 ммоль) и **E14** (173 мг, 0,47 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли AcOH (0,08 мл, 1,33 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (282 мг, 1,33 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1,5 ч. Добавляли EtOAc и органическую фазу промывали с помощью 3 x 50 мл 5% $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали с получением **11-2** в виде желтого масла (288 мг, 0,33 ммоль, ~ количественный выход). Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,30 мин., $[M+H]^+$ = 865,3.

Стадия 3. **(*S*)-2-((*S*)-2-((4-Хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)амино)пропанамидо)-N-((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)-3-метокси-N-метилпропанамид (11-3)**

К раствору **11-2** (288 мг, 0,33 ммоль) в безводном метаноле (5 мл) добавляли холодный HCl в диоксане (5 мл, 20,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. и затем концентрировали. Полученный неочищенный осадок, который поглощали в толуоле и концентрировали(~ количественный выход). Продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,10 мин., $[M+H]^+$ = 765,5.

Стадия 4. **2-((*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (11-4)**

К раствору **11-3** (279 мг, 0,33 ммоль) в 10 мл ACN добавляли DIPEA (0,17 мл, 1,0 ммоль), **A15** (140 мг, 0,50 ммоль) и HATU (164 мг, 0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем гасили с помощью 50 мл 5% $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью 2 x 50 мл EtOAc. Объединенные органические фазы промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **11-4** в виде желтого масла (342 мг, 0,33 ммоль, ~ количественный выход). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,13 мин., $[M+H]^+$ = 1028,7.

Стадия 5. **2-((*R*)-2-(Карбоксиметил)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиридин-1-оксид (11-5)**

К раствору **11-4** (342 мг, 0,33 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (5 мл, 64,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного осадка, который поглощали в толуоле и снова концентрировали. Это повторяли еще раз. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-50% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **11-5** (135 мг, 0,14 ммоль, выход 38%) в виде белого

рассыпчатого порошка. Аналитический способ 5, t_R =0,76 мин., $[M+H]^+$ = 972,3.

Стадия 6. **2-(((3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксид (11-6)**

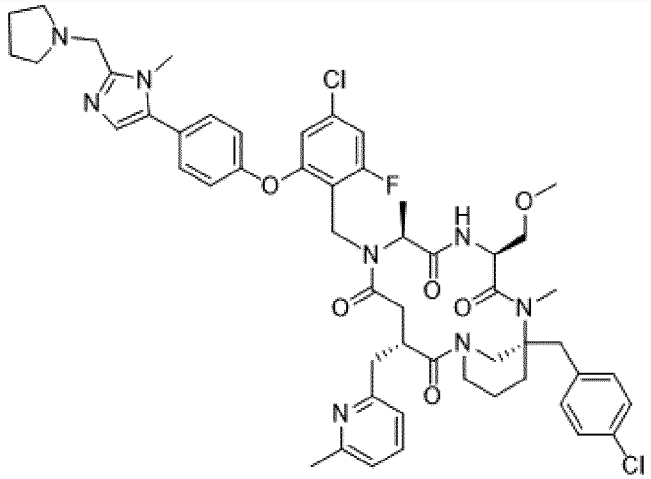
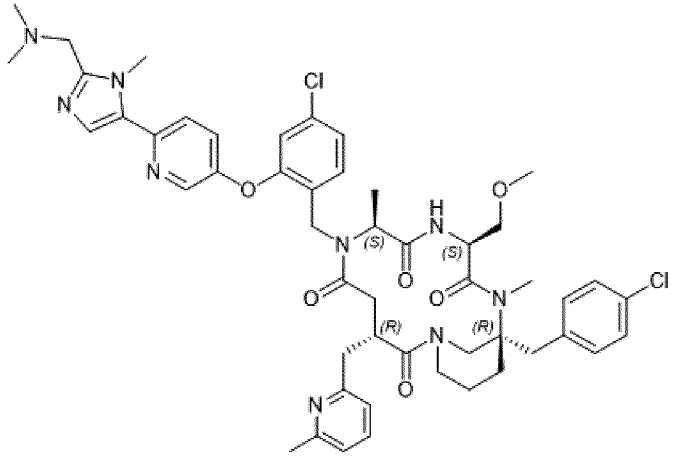
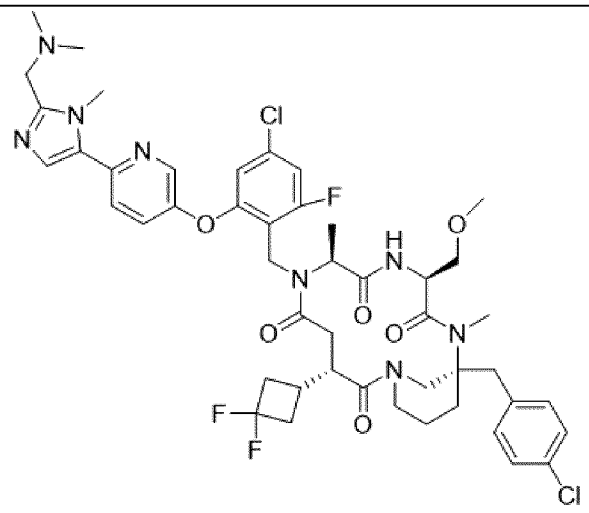
К раствору **11-5** (135 мг, 0,14 ммоль) в безводном DCM (100 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,49 мл, 4,16 ммоль), HOAt (19 мг, 0,14 ммоль) и HATU (211 мг, 0,56 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи на нагревательной бане с температурой 48°C, затем до к. т. и концентрировали до сухого состояния. Полученный осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (50 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **11-6** (133 мг, 0,14 ммоль, ~ количественный выход). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R =1,02 мин., $[M+H]^+/2$=477,8.

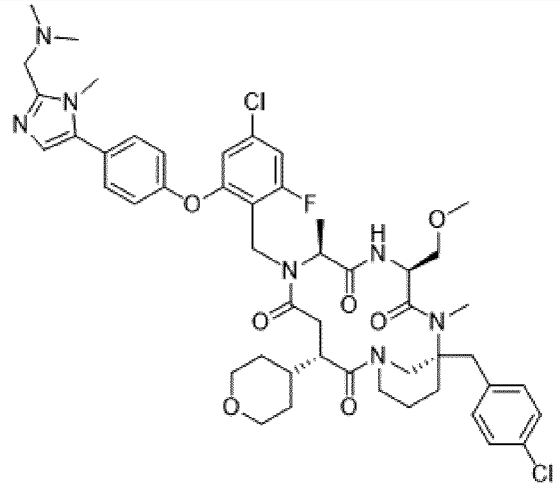
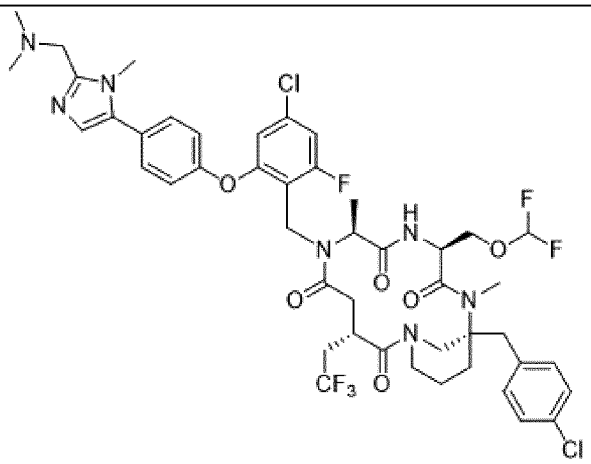
Стадия 7. **(3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 94)**

К раствору **11-6** (133 мг, 0,14 ммоль) в THF (10 мл) добавляли насыщенный NH_4Cl (3,34 мл), цинковую пыль (583 мг, 8,91 ммоль) и лимонную кислоту (482 мг, 2,51 ммоль). Полученное перемешивали при к. т. в течение 90 мин. с получением двухфазной смеси. Органическую фазу отделяли и оставшуюся водную фазу промывали с помощью DCM. Объединенные органические фазы концентрировали и осадок поглощали в DCM, и промывали с помощью 5% $NaHCO_3$. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт поглощали в ACN и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением **соединения 94** (51 мг, 0,05 ммоль, выход 37%) после концентрирования чистых фракций. Аналитический способ 2, t_R=2,66 мин., $[M+H]^+$ = 938,4.

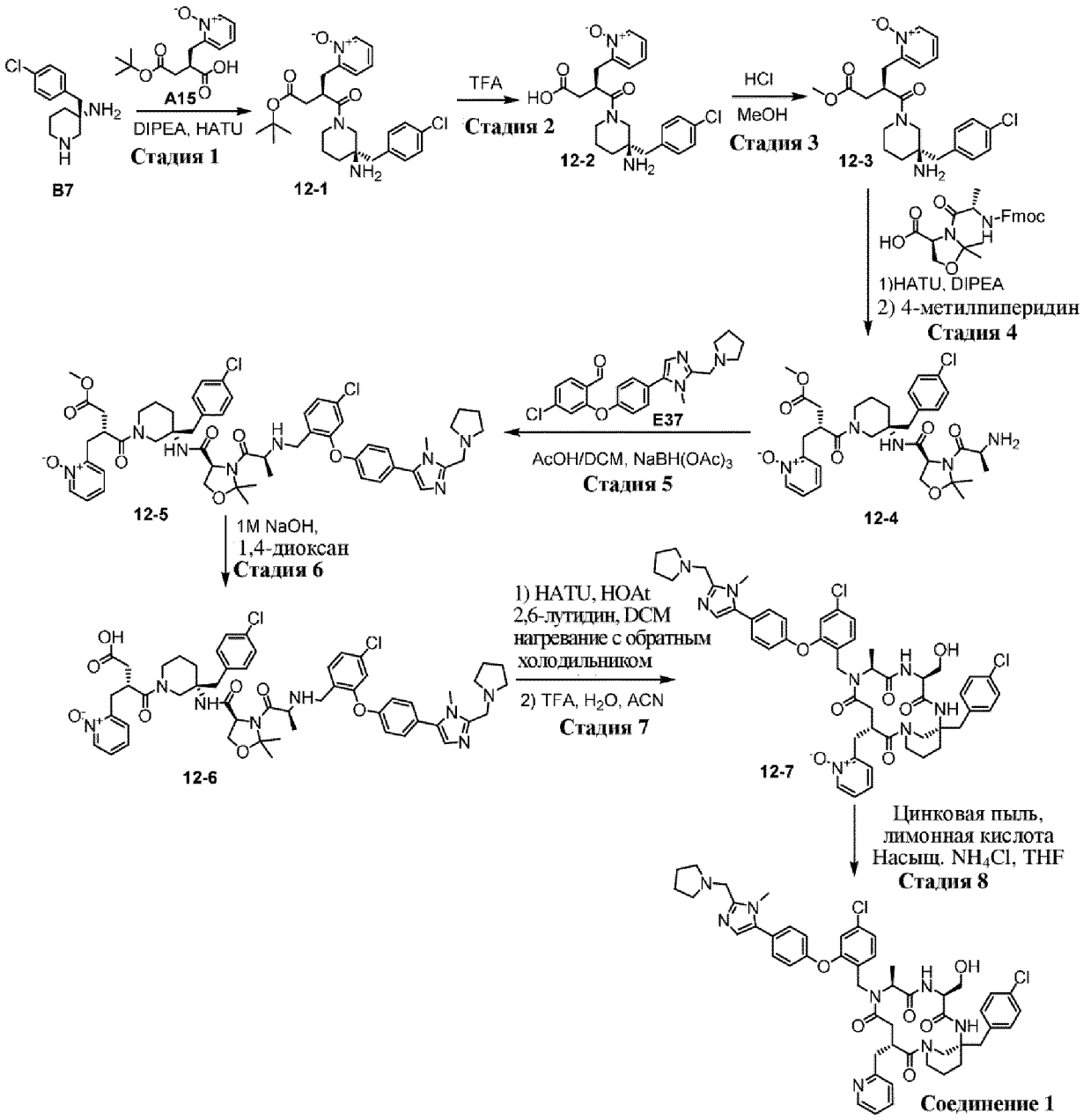
Соединения в **таблице 23** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.31 для **соединения 94**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8. Соединение 174 получали в соответствии с примером 8.31, стадиями 2-7.

Таблица 23.

№ Соед.	Структура	LCMS
14		Аналитический способ 2 t_R =3,06 мин. $[M+H]^+$ = 995,1
24		Аналитический способ 2 t_R =2,79 мин. $[M+H]^+$ = 952,5
171		Аналитический способ 2 t_R =2,88 мин. $[M+H]^+$ 955,6

№ Соед.	Структура	LCMS
174		Аналитический способ 2 t_R =2,79 мин. $[M+H]^+$ 949,1
175		Аналитический способ 3 t_R =1,19 мин. $[M+H]^+$ 982,3; начинали с **промежуточного соединения L**

Пример 8.32. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 1)



Стадия 1. **2-((*R*)-2-((*R*)-3-Амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-(трет-бутокси)-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (12-1)**

К раствору **A15** (1,696 г, 6,03 ммоль) в безводном ACN (40 мл) добавляли DIPEA (4,74 мл, 27,1 ммоль), **E37** (1,80g, 6,03 ммоль) и HATU (2,98 г, 7,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем разделяли между EtOAc (100 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (100 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-10% DCM/MeOH) с получением после концентрирования чистых фракций **12-1** в виде желтого твердого вещества (2,63 г, 5,39 ммоль, выход 89%). Аналитический способ 5, t_R=0,92 мин., $[M+H]^+$ = 488,4.

Стадия 2. **2-((*R*)-3-((*R*)-3-Амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-(карбоксиметил)-3-оксопропил)пиридин-1-оксид (12-2)**

К **12-1** (2,63 г, 5,39 ммоль) в безводном DCM (8 мл) добавляли TFA (8,30 мл, 108 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч., затем концентрировали и тщательно высушивали с получением **12-2** (2,9 г, 5,39 ммоль, ~ количественный выход). Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=0,50 мин., $[M+H]^+$ = 432,3.

Стадия 3. **2-((*R*)-2-((*R*)-3-Амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-метокси-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (12-3)**

К раствору **12-2** (2,9 г, 5,39 ммоль) в безводном MeOH (13 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (13,5 мл, 53,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1%NH_4OH) с получением **12-3** (766 мг, 1,72 ммоль, выход 32%) после концентрирования чистых фракций. Аналитический способ 5, t_R=0,75 мин., $[M+H]^+$ = 446,3.

Стадия 4. **2-((*R*)-2-((*R*)-3-((*S*)-3-((*S*)-2-Аминопропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-метокси-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (12-4)**

К раствору Fmoc-Ala-Ser[psi(Me, Me)pro]-OH (403 мг, 0,92 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли HATU (350 мг, 0,92 ммоль) и DIPEA (0,21 мл, 1,20 ммоль). Раствор перемешивали в течение 2 мин. при к. т. и затем добавляли раствор **12-3** (410 мг, 0,92 ммоль) в DMA (3 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем добавляли 4-метилпиперидин (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. и затем в последствии концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-60% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением **12-4** (360 мг, 0,60 ммоль, выход 61%) после свободного высушивания чистых фракции. Аналитический способ 5, t_R=0,84 мин., $[M+H]^+$ = 644,5.

Стадия 5. **2-((*R*)-2-((*R*)-3-((*S*)-3-((*S*)-2-((4-Хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-метокси-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (12-5)**

К смеси **12-4** (360 мг, 0,60 ммоль) и **E37** (332 мг, 0,84 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли AcOH (0,13 мл, 2,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (592 мг, 2,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем добавляли EtOAc (60 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. Na_2CO_3 (50 мл x 2), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **12-5** (572 мг, 0,60 ммоль, неочищенный) в виде коричневого масла. Продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,18 мин., $[M+H]^+$ = 1023,6.

Стадия 6. **2-((*R*)-2-(Карбоксиметил)-3-((*R*)-3-((*S*)-3-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(1-метил-**

2-(пирролидин-1-илметил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиридин-1-оксид (12-6)

К смеси **12-5** (572 мг, 0,60 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2,5 мл) и охлажденной до температуры 0°C добавляли 1 M NaOH (2,23 мл, 2,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли дополнительный NaOH (1 M, не более 3,3 мл) и продолжали перемешивание при к. т. до полного израсходования исходного материала, исходя из LCMS. Реакционную смесь гасили с помощью AcOH (0,96 мл, 16,8 ммоль) и 50 мл $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc (x 2). Добавляли солевой раствор к водной фазе и снова еще раз подвергали экстракции с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением **12-6** (436 мг, 0,43 ммоль, выход 77%) после сублимационного высушивания чистых фракций. Аналитический способ 5, t_R=0,84 мин., $[M+H]^+$ = 1009,4.

Стадия 7. **2-(((3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксид (12-7)**

Стадия 7-1. К раствору **12-6** (436 мг, 0,43 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли 2,6-лутидин (1,51 мл, 12,9 ммоль), HOAt (58,8 мг, 0,43 ммоль) и HATU (657 мг, 1,73 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 19 ч. на нагревательной бане с температурой 48°C и затем охлаждали до к. т. и концентрировали до сухого состояния. Полученный осадок разделяли между EtOAc (100 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (50 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Аналитический способ 5: t_R=1,17 минуты; $[M+H]^+$ = 991,3.

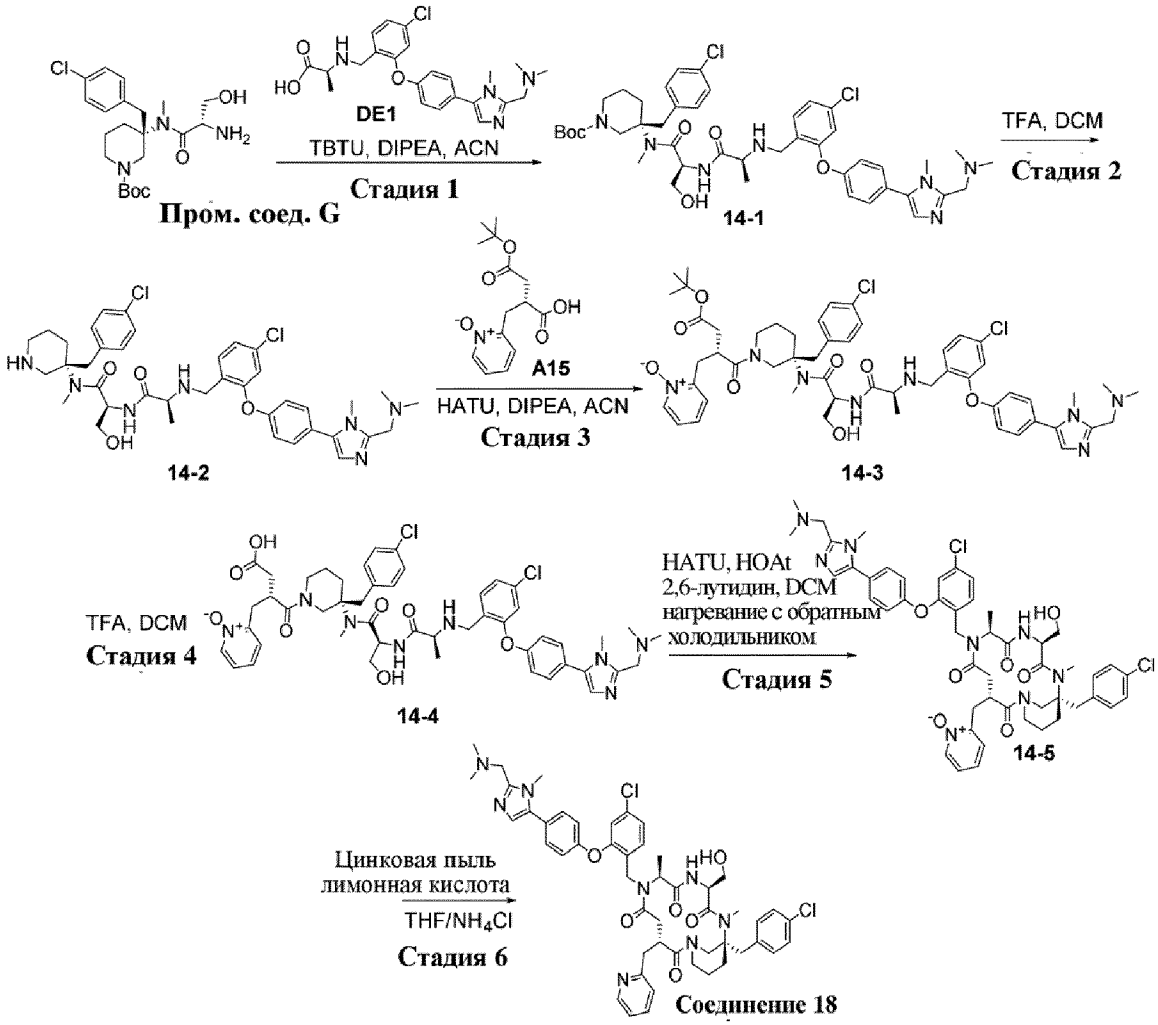
Стадия 7-2. К неочищенному продукту из *стадии 7-1* в смеси ACN/H_2O (5:3) (16 мл) и охлажденному до температуры 0°C на ледяной бане по каплям добавляли предварительно охлажденный раствор TFA (3,9 мл, 51,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 75 мин. Добавляли смесь насыщенный $NaHCO_3$/1 M Na_2CO_3 для повышения основности реакционной смеси и полученную взвесь экстрагировали с помощью EtOAc (x 2). Объединенные органические фазы промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **12-7** (137 мг, 0,14 ммоль, ~ количественный выход). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,02 мин., $[M+H]^+$ = 951,6.

Стадия 9. **(3R,7S,10S,13R)-6-(4-Хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-**

1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 1)

К раствору **12-7** (137 мг, 0,14 ммоль) в THF (40 мл) добавляли насыщенный NH_4Cl (13,3 мл), цинковую пыль (1,8 г, 27,1 ммоль) и лимонную кислоту (1464 мг, 7,62 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. с получением двухфазной смеси. Органическую фазу собирали и оставшуюся водную фазу промывали с помощью 50 мл DCM. Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния и полученный осадок поглощали в DCM, и промывали с помощью 5% раствора $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением **соединения 1** (137 мг, 0,14 ммоль, выход 34%) после сублимационного высушивания чистых фракций. Аналитический способ 2, t_R=2,71 мин., $[M+H]^+$ = 935,7.

Пример 8.33. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 18)



Стадия 1. **(*R*)-*трет*-Бутил-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (14-1)**

К промежуточному соединению **DE1** (59,3 мг, 0,134 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли DIPEA (0,070 мл, 0,401 ммоль) и TBTU (43,0 мг, 0,134 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. перед добавлением промежуточного соединения **G** (57 мг, 0,134 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. и затем разбавляли с помощью 10 мл насыщ. $NaHCO_3$ и 10 мл воды и экстрагировали с помощью 2 x 15 мл DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением **14-1** (114 мг, 0,134 ммоль) в виде масла. Данное масло непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,03 мин., $[M+H]^+$ = 850,4.

Стадия 2. **(*S*)-2-((*S*)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-N-((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)-3-гидрокси-N-метилпропанамид (14-2)**

К раствору **14-1** (114 мг, 0,134 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1,032 мл, 13,40 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем

концентрировали до сухого состояния. Полученное масло (**14-2,** 101 мг, 0,135 ммоль, ~ количественный выход) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,13 мин., $[M+H]^+$ = 750,4.

Стадия 3. **2-((*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (14-3)**

К раствору **A15** в 3 мл ACN добавляли DIPEA (0,09 мл, 0,54 ммоль) и HATU (51,2 мг, 0,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. перед добавлением раствора **14-2** (101 мг, 0,135 ммоль) в 2 мл ACN. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин., затем гасили с помощью раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью 2 х 15 мл EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **14-3** в виде желтого масла (136 мг, 0,135 ммоль, и ~ количественный выход). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,13 мин., $[M+H]^+$ = 1013,7.

Стадия 4. **2-((*R*)-2-(Карбоксиметил)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиридин-1-оксид (14-4)**

К раствору **14-3** (136 мг, 0,135 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2,07 мл, 26,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., и затем концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Неочищенный материал поглощали в DMSO и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-50% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением **14-4** (47 мг, 0,05 ммоль, выход 34%) после сублимационного высушивания чистых фракций. Аналитический способ 5, t_R=0,78 мин., $[M+H]^+$ = 957,4.

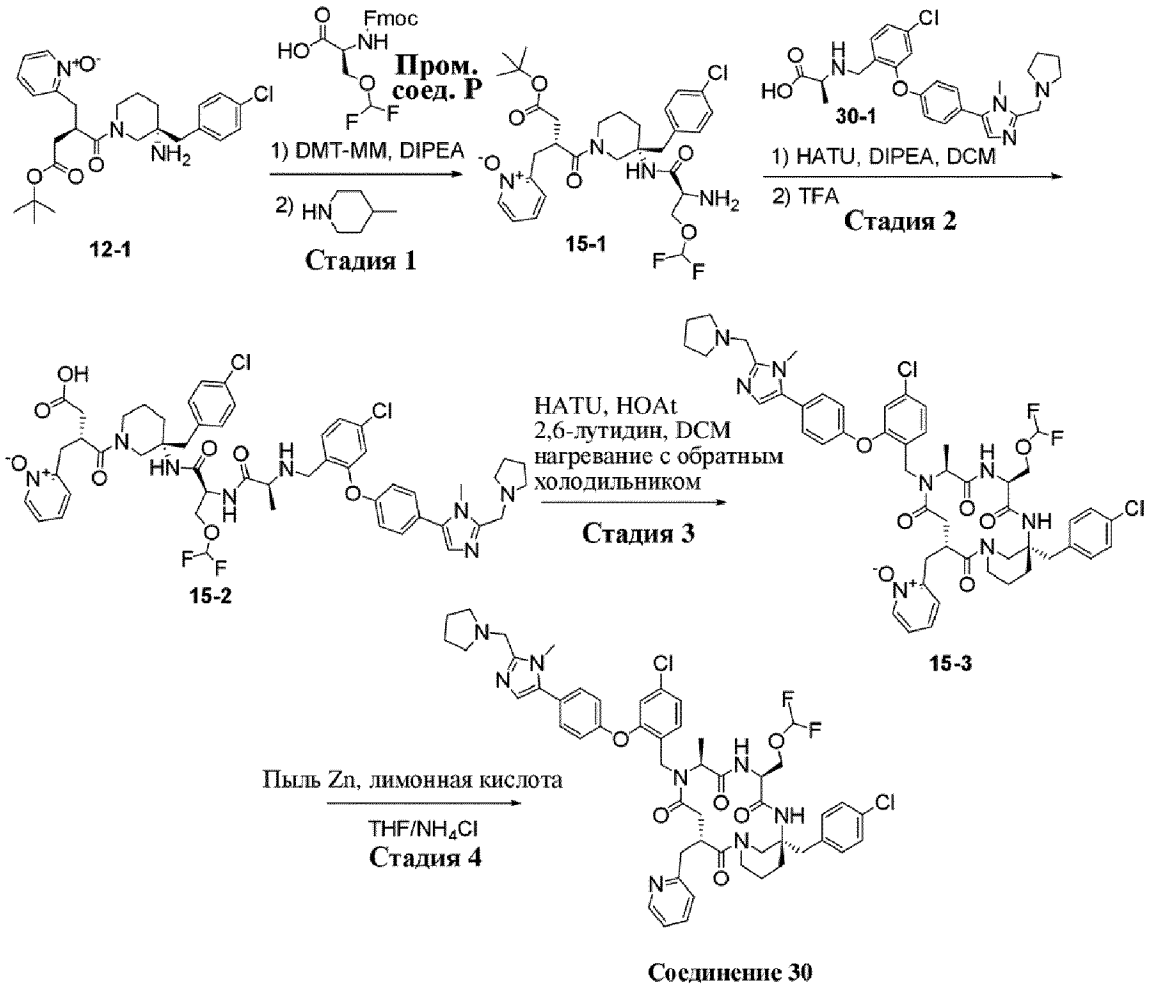
Стадия 5. **2-(((3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксид (14-5)**

К раствору **14-4** (40 мг, 0,04 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,15 мл, 1,25 ммоль), HOAt (5,7 мг, 0,04 ммоль) и HATU (63,5 мг, 0,17 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. при температуре 48°C и затем охлаждали до к. т. и концентрировали. Полученный осадок разделяли между EtOAc (15 мл) и 5% $NaHCO_3$ (15 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ (2 х 15 мл) и солевого раствора (15 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением **14-5** (43 мг, 0,04 ммоль, ~количественный выход). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=0,97 мин., $[M+H]^+$ = 939,4.

Стадия 6. **(3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 18)**

К раствору **14-5** (43 мг, 0,04 ммоль) в THF (5 мл) добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (1,7 мл), цинковую пыль (194 мг, 2,97 ммоль) и лимонную кислоту (160 мг, 0,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. с получением двухфазной смеси. Органическую фазу собирали и оставшуюся водную смесь промывали с помощью 5 мл DCM. Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния и полученный осадок поглощали в DCM, и промывали с помощью 5% раствора $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал очищали посредством HPLC (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH в качестве буфера) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **соединения 18** (12 мг, 0,01 ммоль, выход 27%) в виде белого порошка. Аналитический способ 2, t_R=2,60 мин., $[M+H]^+$ = 923,6.

Пример 8.34. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((дифторметокси)метил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 30)



Стадия 1. **2-((*R*)-2-((*R*)-3-((*S*)-2-Амино-3-(дифторметокси)пропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-(трет-бутокси)-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (15-1)**

К раствору **12-1** (250 мг, 0,51 ммоль) в THF (5 мл) добавляли промежуточное соединение **P** (773 мг, 2,05 ммоль) и DIPEA (0,54 мл, 3,07 ммоль), затем DMT-MM (354 мг, 1,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. перед добавлением 4-метилпиперидина (0,61 мл, 5,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. и затем концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением **15-1** (131 мг, 0,21 ммоль, выход 41%) после сублимационного высушивания чистых фракций. Аналитический способ 5, t_R=1,27 мин., $[M+H]^+$ = 625,3.

Стадия 2. **2-((*R*)-2-(Карбоксиметил)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-3-(дифторметокси)пропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиридин-1-оксид (15-2)**

К раствору **15-1** (187 мг, 0,30 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли DIPEA (0,16 мл, 0,90 ммоль), **30-1** (140 мг, 0,30 ммоль) и HATU (114 мг, 0,30 ммоль) и полученную смесь

перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли TFA (4,60 мл, 59,7 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 90 мин. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением **15-2** (183 мг, 0,18 ммоль, выход 60%) после сублимационного высушивания чистых фракций. Аналитический способ 5, t_R=0,82 мин., $[M+H]^+$ = 1019,7.

Стадия 3. **2-(((3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((дифторметокси)метил)-7-метил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксид (15-3)**

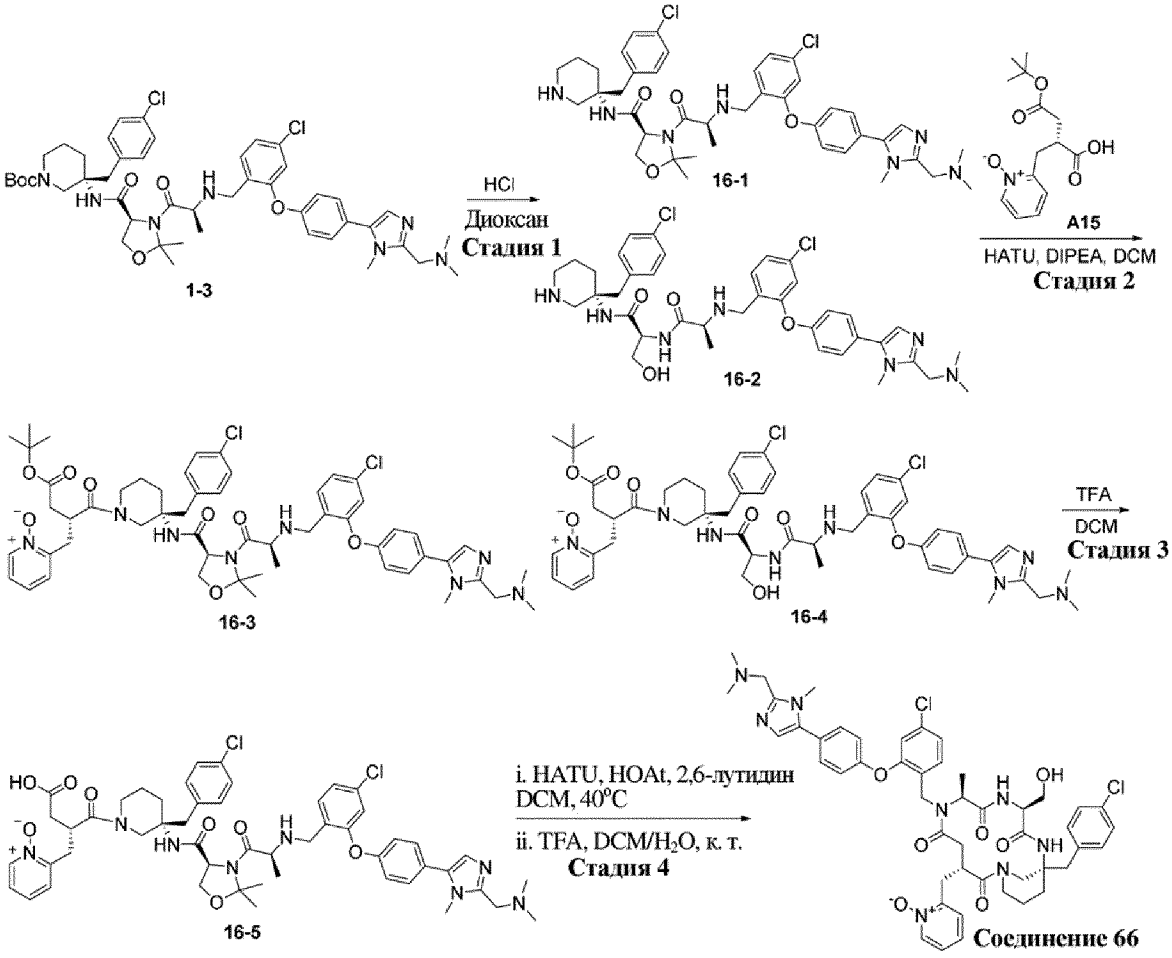
К раствору **15-2** (167 мг, 0,16 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,57 мл, 4,91 ммоль), HOAt (22,3 мг, 0,16 ммоль) и HATU (249 мг, 0,66 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи при температуре 48°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали. Полученный осадок разделяли между EtOAc (100 мл) и 5% $NaHCO_3$ (100 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% $NaHCO_3$ (2 x 50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением **15-3** (164 мг, 0,16 ммоль, ~количественный выход). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,16 мин., $[M+H]^+$ = 1001,6.

Стадия 4. **(3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((дифторметокси)метил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 30)**

К раствору **15-3** (164 мг, 0,16 ммоль) в THF (20 мл) добавляли насыщенный NH_4Cl (6,7 мл), цинковую пыль (685 мг, 10,5 ммоль) и лимонную кислоту (566 мг, 2,95 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. с получением двухфазной смеси. Органическую фазу собирали и оставшуюся водную фазу промывали с помощью 50 мл DCM. Объединенные органические фазы концентрировали до сухого состояния и полученный осадок поглощали в DCM, и промывали с помощью 5% раствора $NaHCO_3$. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением необходимого продукта с незначительными примесями. Материал снова очищали посредством HPLC (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH в качестве модификатора) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **соединения 30** (63 мг, 0,06 ммоль, выход 37%) в виде белого порошка. Аналитический способ 2, t_R=3,04 мин., $[M+H]^+$ = 985,4.

Пример 8.35. Синтез 2-(((3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-

хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксида (соединение 66)



Стадия 1. **(S)-3-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-L-аланил)-N-((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамид (16-1) и (S)-2-((S)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-N-((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)-3-гидроксипропанамид (16-2)**

4 н. HCl в диоксане (1,0 мл, 4,00 ммоль) добавляли к **1-3** (105,2 мг, 0,12 ммоль) в круглодонной колбе, в которую загружали якорь магнитной мешалки. Затем одной частью шприцем добавляли дополнительный диоксан (3 мл). Обеспечивали перемешивание полученной смеси при к. т. в течение 2,5 ч. и затем концентрировали *in vacuo* с получением 88 мг белого твердого вещества, содержащего смесь **16-1** (аналитический способ 5, t_R=1,21 мин., $[M+H]^+$ = 776,4) и **16-2** (аналитический способ 5, t_R=1,09 мин., $[M+H]^+$ = 736,3) 60/40, исходя из LCMS. Смесь продуктов переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Стадия 2. **2-((*R*)-4-(*трет*-Бутокси)-2-((*R*)-3-((*S*)-3-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-L-аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-

оксобутил)пиридин-1-оксид (16-3)

и **2-((*R*)-4-(*трет*-бутокси)-2-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-3-гидроксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (16-4)**

A15 (34 мг, 0,12 ммоль) одной частью шприцем добавляли в виде раствора в DCM (4 мл) к неочищенной смеси **16-1** и **16-2** 60/40 (88 мг, 0,12 ммоль) в круглодонной колбе, в которую загружали якорь магнитной мешалки. Затем одной частью шприцем добавляли DIPEA (0,126 мл, 0,12 ммоль) с последующим добавлением HATU (59 мг, 0,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, затем разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью насыщенного NH_4Cl (х 2) и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением бледно-желтого масла, которое содержало как **16-3** (аналитический способ 5, t_R=1,23 мин., $[M+H]^+$ = 1039,7), так и **16-4** (аналитический способ 5, t_R=1,12 мин., $[M+H]^+$ = 999,6), исходя из LCMS. Неочищенную смесь переносили на следующую стадию без дополнительной очистки (предположительный количественный выход для расчетов реагентов на следующей стадии).

Стадия 3. **2-((R)-2-(Карбоксиметил)-3-((*R*)-3-((*S*)-3-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-L-аланил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиридин-1-оксид (16-5)**

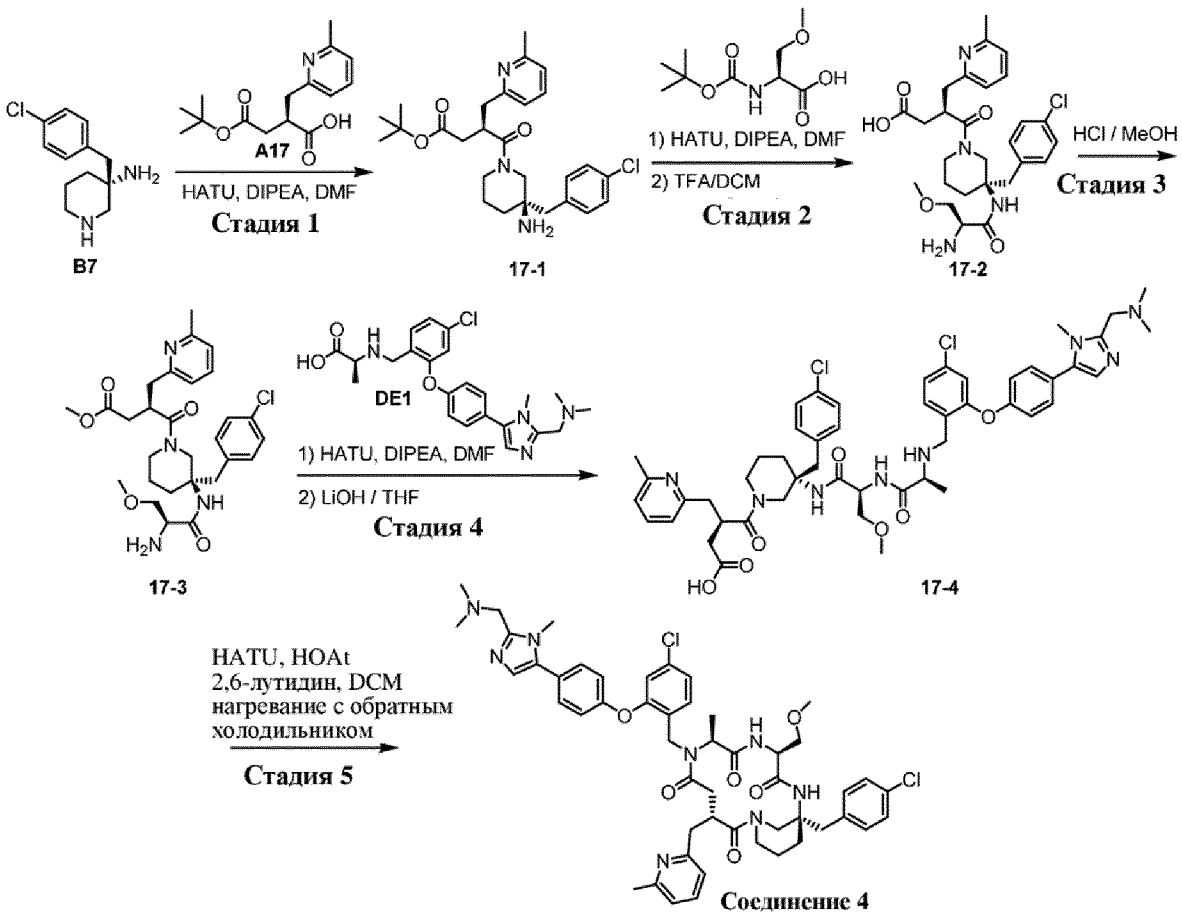
TFA (0,925 мл, 12,00 ммоль) одной частью шприцем добавляли к неочищенной смеси, содержащей **16-3** и **16-4** (0,12 ммоль) в DCM (4 мл), в круглодонной колбе, в которую загружали якорь магнитной мешалки. Полученную смесь перемешивали при к. т. в N_2-атмосфере в течение 2 ч. и затем концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок поглощали в DCM и снова концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного желтого осадка. Данный процесс повторяли (х 2) для удаления остаточного TFA. Неочищенный продукт поглощали в DMSO (3 мл), фильтровали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой (30 х 100 мм колонка на 5 мкм, осуществляя элюирование с помощью 15-40% MeCN:H_2O с 5 мМ NH_4OH, объем введения 2 х 1,5 мл, 75 мл/мин.) с получением после сублимационного высушивания продукта, содержащего фракции, 13,2 мг (выход 11%) **16-5** в виде белого порошка. Аналитический способ 5, t_R=0,80 мин., $[M+H]^+$ = 983,6.

Стадия 4. **2-(((3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксид (соединение 66)**

Одной частью шприцем добавляли 2,6-лутидин (0,016 мл, 0,13 ммоль) к **16-5** (13,2 мг, 0,01 ммоль) в DCM (13 мл) в круглодонной колбе, в которую загружали якорь магнитной мешалки. Затем добавляли HOAt (3,7 мг, 0,03 ммоль) с последующим добавлением HATU (10,2 мг, 0,03 ммоль. Полученную смесь нагревали до 40°C в течение ночи и затем

разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью насыщенного $NaHCO_3$ (x 3) и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал переносили в стеклянный флакон и поглощали в DCM (0,5 мл). Добавляли H_2O (0,3 мл), затем TFA (0,2 мл, 2,60 ммоль) при к. т. Реакционной смеси обеспечивали перемешивание в течение 45 мин. и затем частично концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок поглощали в DMSO, фильтровали, и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой (30 x 100 мм колонка на 5 мкм, осуществляя элюирование с помощью 35-60% MeCN:H_2O с 5 мМ NH_4OH, объем введения 1 x 1,5 мл, 75 мл/мин.) с получением после сублимационного высушивания продукта, содержащего фракции, 0,6 мг (5%) **соединения 66** в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 4, t_R=1,63 мин., $[M+H]^+$ = 925,5.

Пример 8.36. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 4)



Стадия 1. ***трет*-Бутил-(*R*)-4-((*R*)-3-амино-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-4-оксобутаноат (17-1)**

К раствору **A17** (523 мг, 1,68 ммоль) в безводном DMF (20 мл) добавляли DIPEA (1,47 мл, 8,40 ммоль) и **B7** (500 мг, 1,68 ммоль) при температуре 0°C, затем HATU (703 мг, 1,85 ммоль) и полученную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч.

Добавляли EtOAc и реакционную смесь промывали с помощью 5% водн. раствора $NaHCO_3$, насыщенного раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH, продукт элюировался при ~80% ACN) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **17-1** в виде темного материала (637 мг, выход 78%). Материал содержал основную примесь и его переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,12 мин., $[M+H]^+$ = 486,3.

Стадия 2. **(*R*)-4-((*R*)-3-((*S*)-2-Амино-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-4-оксобутановая кислота (17-2)**

К смеси **17-1** (315 мг, 0,65 ммоль) в безводном DMF (5 мл) добавляли раствор (*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропановой кислоты (170 мг, 0,78 ммоль), DIPEA (0,34 мл, 1,94 ммоль) и раствор HATU (296 мг, 0,78 ммоль в 4 мл DMF) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Добавляли EtOAc и реакционную смесь промывали с помощью раствора $NaHCO_3$ и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 20-100% EtOAc/гептан, продукт элюировался при ~ 100% EtOAc) с получением после концентрирования чистых фракций **17-2** в виде светло-коричневого масла (445 мг, выход 85%). Аналитический способ 5, t_R=0,60 мин., $[M+H]^+$ = 531,4.

Стадия 3. **Метил-(*R*)-4-((*R*)-3-((*S*)-2-амино-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-4-оксобутаноат (17-3)**

К раствору **17-2** (378 мг, 0,55 ммоль) в безводном DCM (1 мл) добавляли TFA (2,12 мл, 27,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2-3 ч. и затем концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и высушивали в условиях высокого вакуума с получением **17-3** (418 мг, ~ количественный выход). Аналитический способ 5, t_R=0,96 мин., $[M+H]^+$ = 545,3.

Стадия 4. **(*R*)-4-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-4-оксобутановая кислота (17-4)**

Стадия 4-1. К раствору **17-3** (248 мг, 0,45 ммоль) в безводном DMF (8 мл) добавляли **DE1** (222 мг, 0,50 ммоль), DIPEA (0,25 мл, 1,43 ммоль) и HATU (208 мг, 0,55 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2-3 ч. Добавляли EtOAc и реакционную смесь промывали с помощью раствора карбоната натрия и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN, 0,1%NH_4OH, продукт

элюировался при около 90% ACN) с получением необходимого продукта. Объединенные фракции концентрировали с удалением избытка ACN и дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сложного метилового эфира в виде белой пены (441 мг, выход 37%).

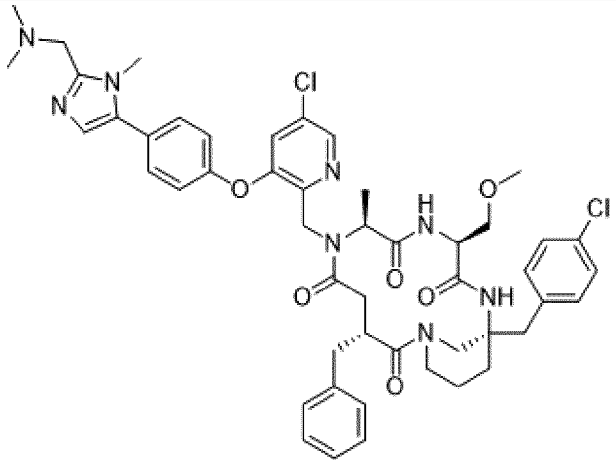
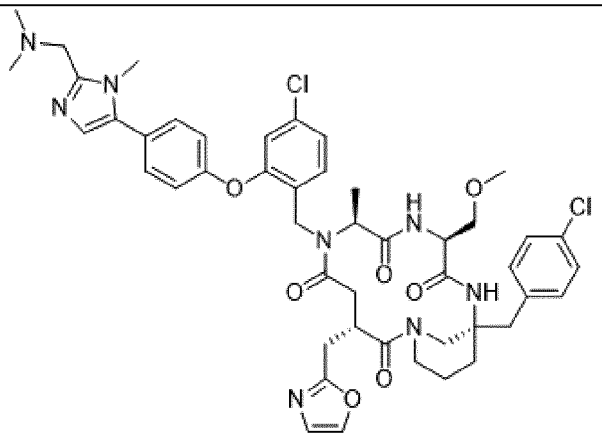
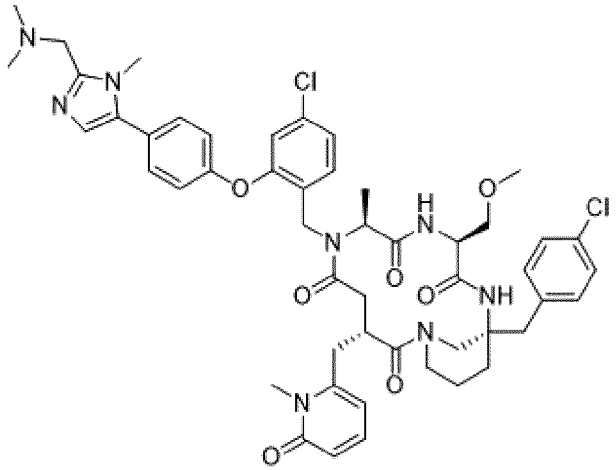
Стадия 4-2. К сложному метиловому эфиру из *стадии 4-1* (164 мг, 0,17 ммоль) в THF (6 мл) и воде (1,5 мл) и охлажденному на ледяной бане добавляли LiOH (1 н., 0,25 мл, 0,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем гасили путем добавления водн. HCl (0,51 мл, 0,507 ммоль) и раствора $NaHCO_3$ (для регулирования pH до 7-8). Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (x 2) и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением после высушивания **17-4** в виде белого смолистого твердого вещества (162 мг, выход 87%). Продукт переносили на следующую стадию без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,79 мин., $[M+H]^+$ = 955,7.

Стадия 5. **(3R,7S,10S,13R)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 4)**

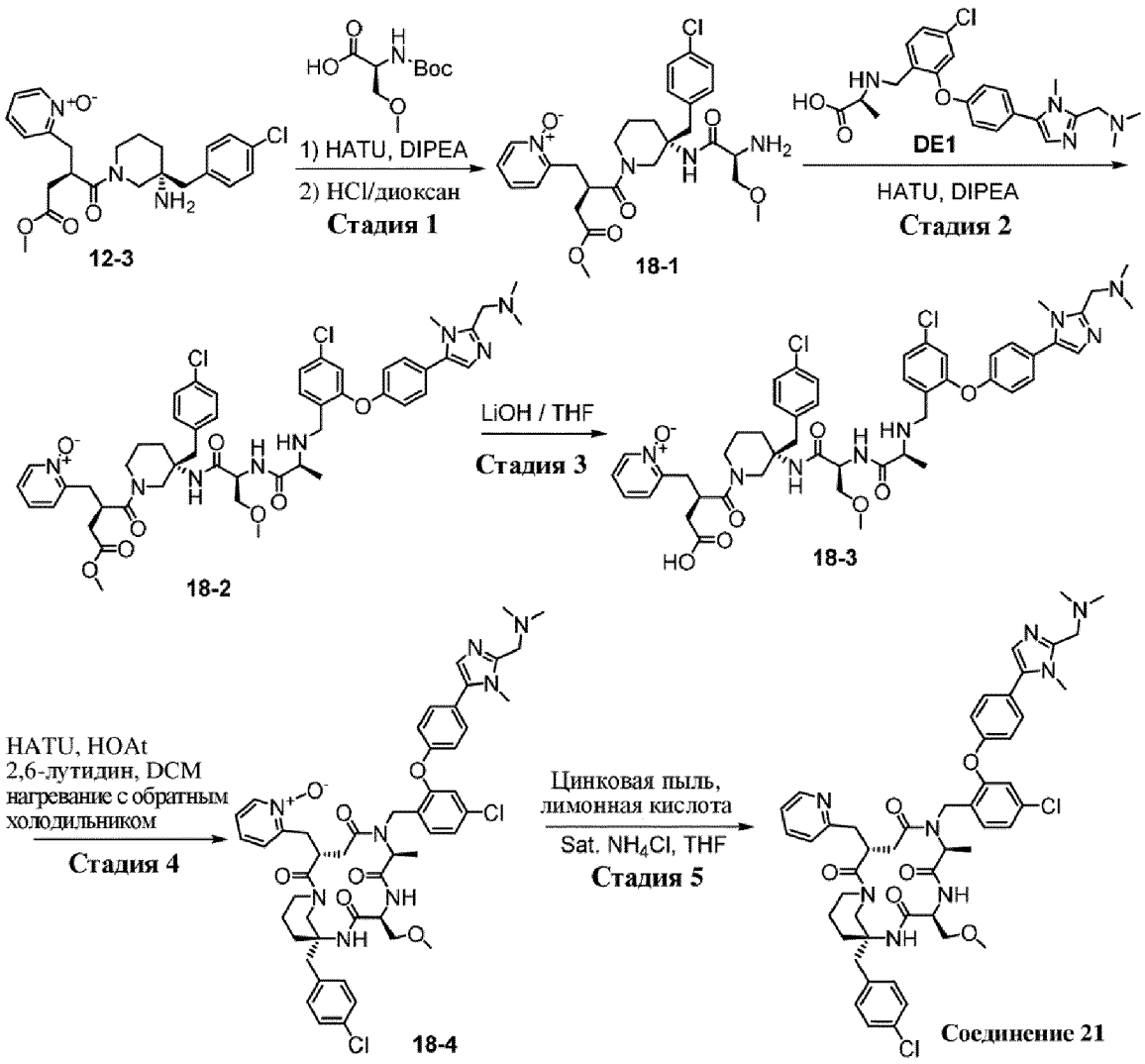
К раствору **17-4** (141 мг, 0,15 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,5 мл, 4,29 ммоль), HOAt (20,1 мг, 0,15 ммоль) и HATU (224 мг, 0,59 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи при температуре 48°C, охлаждали до к. т. и концентрировали до сухого состояния. Полученный осадок очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/CAN с 0,1% NH_4OH, затем 50-100% вода/IPA с 0,1% NH_4OH, продукт элюировался при 60% IPA) с получением необходимого продукта после концентрирования чистых фракций. Продукт снова очищали с применением основной HPLC с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **соединения 4** в виде белого твердого вещества (64 мг, выход 45%). Аналитический способ 2, t_R=2,83 мин., $[M+H]^+$ = 937,3.

Соединения в **таблице 25** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.36 для **соединения 4**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

Таблица 25.

№ Соед.	Структура	LCMS
17		Аналитический способ 2 t_R=2,95 мин. $[M+H]^+$ = 923,0
35		Аналитический способ 2 t_R=2,66 мин. $[M+H]^+$ = 913,4
44		Аналитический способ 2 t_R=2,53 мин. $[M+H]^+$ = 953,5

Пример 8.37. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 21)



Стадия 1. **2-((*R*)-2-((*R*)-3-((*S*)-2-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-метокси-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (18-1)**

Стадия 1-1. К раствору **12-3** (168 мг, 0,38 ммоль) в безводном DMF (3 мл) добавляли (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропановую кислоту (99 мг, 0,45 ммоль) и DIPEA (0,2 мл, 1,14 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. Добавляли раствор HATU (172 мг, 0,45 ммоль) в DMF (3 мл) и продолжали перемешивание в течение ночи. Добавляли EtOAc и реакционную смесь промывали с помощью раствора карбоната натрия и дважды с помощью солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-100% EtOAc/гептан, продукт элюировался в виде широкого пика при ~100% EtOAc, оставшийся продукт элюировался при 5% MeOH в EtOAc) с получением промежуточного продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (233 мг, 96%).

Стадия 1-2. К продукту из *стадии 1-1* (233 мг, 0,36 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (5 мл, 20,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали

при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и высушивали в условиях высокого вакуума с получением **18-1** в виде неочищенного продукта (238 мг, ~количественный выход), который применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 7, t_R=0,68 мин., $[M+H]^+$ = 547,4.

Стадия 2. **2-((*R*)-2-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-метокси-4-оксобутил)пиридин-1-оксид (18-2)**

К смеси **18-1** (238 мг, 0,37 ммоль) в безводном DMF (6 мл) добавляли **DE1** (195 мг, 0,44 ммоль), DIPEA (0,32 мл, 1,83 ммоль) и HATU (167 мг, 0,44 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли EtOAc и реакционную смесь промывали с помощью раствора карбоната натрия, солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 10-100% H_2O/ACN с 0,1%NH_4OH, продукт элюировался при ~75% ACN) с получением необходимого продукта. Чистые фракции концентрировали, дважды экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением после высушивания в условиях высокого вакуума **18-2** (172 мг, 48%). Аналитический способ 5, t_R=1,08 мин., $[M+H]^+$ = 971,4.

Стадия 3. **2-((*R*)-2-(Карбоксиметил)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((S)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-оксопропил)пиридин-1-оксид (18-3)**

К **18-2** (172 мг, 0,18 ммоль) в безводном THF (4 мл) и воде (1 мл) и охлажденному на ледяной бане добавляли LiOH (0,25 мл, 0,50 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч., затем добавляли HCl (1 н.) для регулирования pH до значения в диапазоне 7-8. Затем полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (x 2) и DCM (x 2). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением после высушивания в условиях высокого вакуума **18-3** в виде белой пены (162 мг, выход 96%). Аналитический способ 5, t_R=0,77 мин., $[M+H]^+$ = 957,4.

Стадия 4. **2-(((3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксид (18-4)**

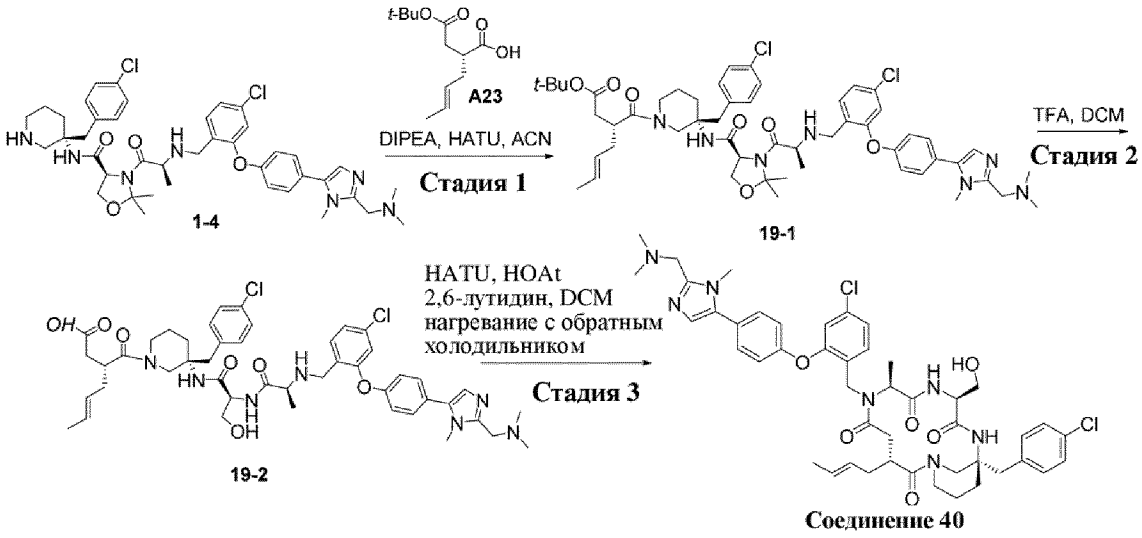
К смеси **18-3** (162 мг, 0,17 ммоль) в DCM (100 мл) при к. т. добавляли HOAt (23 мг, 0,17 ммоль), HATU (257 мг, 0,68 ммоль) и 2,6-лутидин (0,59 мл, 5,07 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи (температура бани 50°C) и затем охлаждали до к. т. и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Неочищенный продукт затем поглощали в EtOAc и промывали с помощью 5%

раствора $NaHCO_3$. Некоторое количество продукта осаждалось из органической фазы и его растворяли с помощью ACN после декантирования водн. фазы. Органическую фазу концентрировали с получением неочищенного материала, который очищали посредством колонки с обратной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH, продукт элюировался при ~80% ACN). Чистые фракции концентрировали и экстрагировали с помощью EtOAc (х 2). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением после высушивания в условиях высокого вакуума **18-4** (88 мг, выход 55%). Аналитический способ 5, t_R=1,03 мин., $[M+H]^+$ = 939,6.

Стадия 5. **(3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 21)**

К раствору **18-4** (88 мг, 0,09 ммоль) в THF (9 мл) добавляли насыщенный NH_4Cl (3,00 мл), цинковую пыль (392 мг, 5,99 ммоль) и лимонную кислоту (324 мг, 1,68 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. и затем фильтровали через слой Celite®. Добавляли EtOAc и смесь промывали с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$. Фазы разделяли и водную фазу дважды повторно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством основной HPLC с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **соединения 21** (30 мг, выход 34%). Аналитический способ 2, t_R=2,76 мин., $[M+H]^+$ = 923,6.

Пример 8.38. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-3-((*E*)-бут-2-ен-1-ил)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 40)



Стадия 1. **(*R*, *E*)-*трет*-Бутил-3-((*R*)-3-((*S*)-3-((*S*)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-**

ил)фенокси)бензил)амино)пропаноил)-2,2-диметилоксазолидин-4-карбоксамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)гепт-5-еноат (19-1)

К раствору **A23** (106 мг, 0,46 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,20 мл, 1,16 ммоль) и HATU (184 мг, 0,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин., затем добавляли к раствору **1-4** (300 мг, 0,39 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. и затем гасили с помощью 5% раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью 5% бикарбоната натрия и солевого раствора соответственно, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением после высушивания в условиях высокого вакуума **19-1** в виде пены (390 мг, предположительный количественный выход). Материал применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,41 мин., $[M+H]^+$ = 986,8.

Стадия 2. **(*R, E*)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамидо)-3-гидроксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)гепт-5-еновая кислота (19-2)**

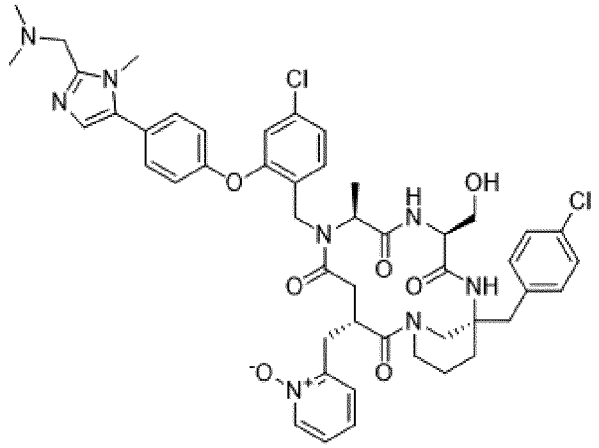
К раствору **19-1** (390 мг, 0,40 ммоль) в DCM (3 мл) и охлажденному на ледяной бане по каплям добавляли TFA (3 мл, 38,9 ммоль). Затем охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Добавляли воду и ACN (соотношение 1:1, 4 мл) и продолжали перемешивание при к. т. в течение еще 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный осадок поглощали в DCM, перемешивая, добавляли карбонат натрия для регулирования pH водн. фазы до слегка основного. Затем органическую фазу собирали и водную фазу повторно экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **19-2** в виде светло-желтой пены (333 мг, выход 95%). Продукт переносили на следующую стадию без очистки. Аналитический способ 5, t_R=0,81 мин., $[M+H]^+$ = 890,3.

Стадия 3. **(3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-3-((*E*)-Бут-2-ен-1-ил)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 40)**

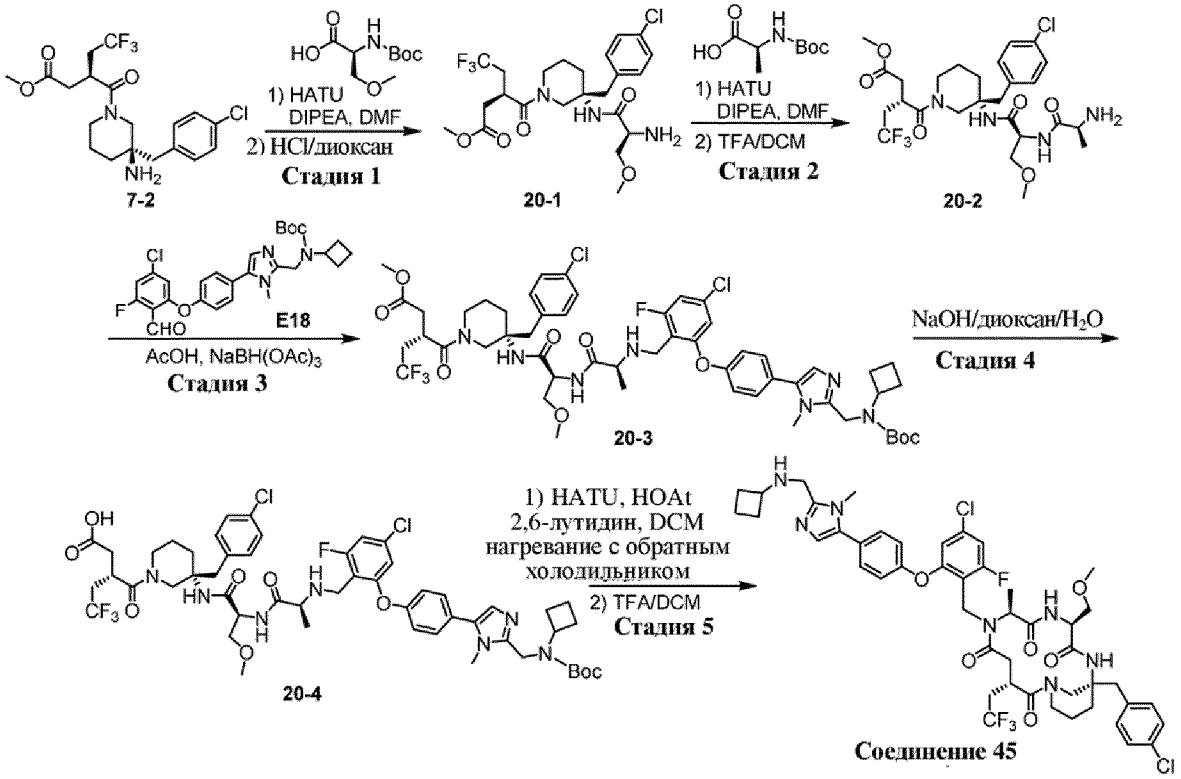
К раствору **19-2** (278 мг, 0,31 ммоль) в DCM (140 мл) добавляли HOAt (42,5 мг, 0,31 ммоль), HATU (475 мг, 1,25 ммоль) и 2,6-лутидин (0,8 мл, 6,87 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником (температура бани 50°C) в течение ночи, затем охлаждали до к. т. и промывали с помощью 5% водн. раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного продукта, который очищали посредством основной HPLC (вода/ACN, модификатор вода/гидроксид аммония) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **соединения 40** в виде белого порошка (18 мг, выход 6,4%). Аналитический способ 2, t_R=2,92 мин., $[M+H]^+$ = 872,2.

Соединение в **таблице 26** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.38 для **соединения 40**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

Таблица 26.

№ Соед.	Структура	LCMS
66		Аналитический способ 4 t_R=1,63 мин. $[M+H]^+$ = 925,5

Пример 8.38. Синтез (3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((циклобутиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)феноксы)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 45)



Стадия 1. **(*S*)-Метил-3-((*R*)-3-((*S*)-2-амино-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (20-1)**

Стадия 1-1. К раствору (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропановой кислоты (1,30 г, 5,92 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли HATU (2,47 г,

6,51 ммоль) и DIPEA (3,10 мл, 17,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 мин. перед добавлением раствора **7-2** (2,49 г, 5,92 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи для завершения реакции. Добавляли EtOAc и смесь промывали с помощью 5% водн. раствора бикарбоната натрия (х 2) и затем солевого раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением после высушивания промежуточного продукта в виде темно-коричневого масла (3,9 г, ~количественный выход). Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 1-2. К раствору продукта из *стадии 1-1* (1,7 г, 2,73 ммоль) в DCM (5 мл) по каплям добавляли TFA (4,21 мл, 54,7 ммоль) при к. т. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. и в последствии концентрировали. Полученный осадок поглощали в DCM и промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органическую фазу собирали, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением после высушивания **20-1** в виде неочищенной красной пены (1 г, выход 70%). Материал переносили на следующую стадию без очистки. Аналитический способ 2, t_R=2,16 мин., $[M+H]^+$ = 522,3

Стадия 2. **(*S*)-Метил-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-аминопропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (20-2)**

Стадия 2-1. К раствору Boc-Ala-OH (0,36 г, 1,92 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли HATU (0,80 г, 2,11 ммоль) и DIPEA (1,0 мл, 5,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 мин. перед добавлением раствора **20-1** (1 г, 1,92 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли EtOAc и смесь промывали с помощью 5% раствора бикарбоната натрия дважды и затем солевого раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением темно-коричневого масла. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с модификатором 0,1% NH_4OH, продукт элюировался при ~80% ACN). Реакцию повторяли в таком же масштабе, объединяли с получением после концентрирования всех чистых фракций промежуточного продукта (1,3 г, выход 99%).

Стадия 2-2. К раствору продукта из *стадии 2-1* (1,3 г, 3,03 ммоль) в DCM (3 мл) по каплям добавляли TFA (3 мл, 40,2 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Затем добавляли MeOH и смесь перемешивали в течение 1 ч. перед осуществлением концентрирования. Полученный осадок поглощали в EtOAc и промывали с помощью 5% бикарбоната натрия. Водную фазу повторно экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением примера **20-2** в виде светло-желтой пены (1,09 г, выход 98%). Продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=0,97 мин., $[M+H]^+$ = 593,3

Стадия 3. **(*S*)-Метил-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((2-(4-(2-(((трет-**

бутоксикарбонил)(циклобутил)амино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (20-3)

В круглодонную колбу, содержащую **20-2** (265 мг, 0,45 ммоль) и **E18** (230 мг, 0,45 ммоль), добавляли DCM (10 мл) и уксусную кислоту (0,10 мл, 1,79 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (474 мг, 2,24 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали и полученный осадок поглощали в EtOAc и промывали с помощью полунасыщенного раствора карбоната натрия дважды и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением **20-3** в виде масла (488 мг, предположительный количественный выход). Материал переносили на следующую стадию без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,46 мин., $[M+H]^+$ = 1090,4.

Стадия 4. **(*S*)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((2-(4-(2-(((*трет*-Бутоксикарбонил)(циклобутил)амино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метоксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (20-4)**

В круглодонную колбу, содержащую **20-3** (488 мг, 0,45 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) и охлажденную на ледяной бане, по каплям добавляли гидроксид натрия (1 М, 1,79 мл, 1,79 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем реакционную смесь охлаждали с применением ледяной бани и гасили с помощью раствора HCl (1 М, 1,34 мл, 1,34 ммоль) в воде (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. и в последствии подвергали сублимационному высушиванию с получением неочищенного твердого вещества. Твердое вещество поглощали в ACN и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% вода/ACN с 0,1% NH_4OH в качестве модификатора, продукт элюировался при ~50% ACN). Чистые фракции концентрировали с получением белой взвеси и экстрагировали (х 3) с помощью раствора 10% MeOH в EtOAc. Органические фазы объединяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **20-4** в виде белого твердого вещества (200 мг, выход 42%). Аналитический способ 5, t_R=1,01 мин., $[M+H]^+$ = 1076,0.

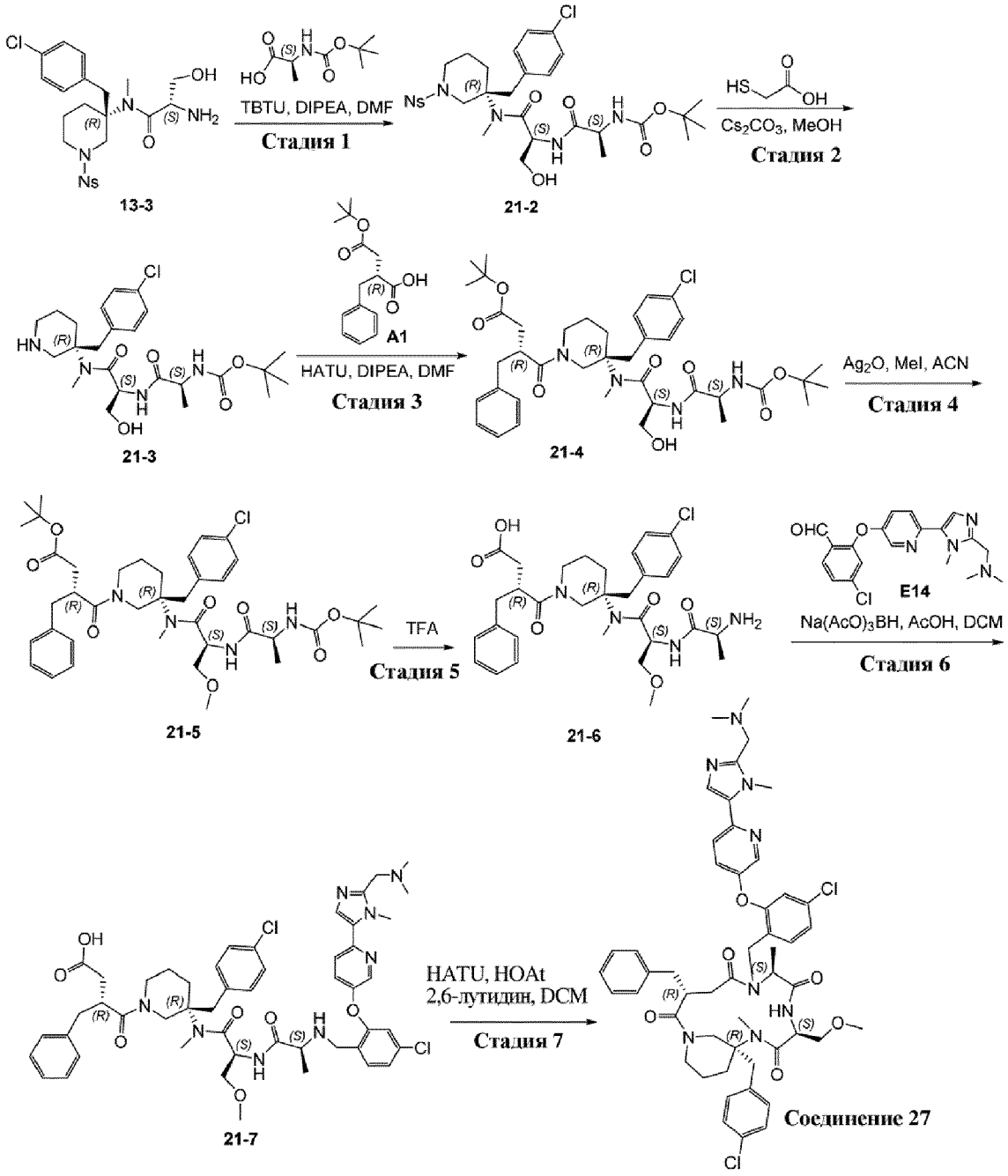
Стадия 5. **(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((циклобутиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 45)**

Стадия 5-1. К раствору **20-4** (200 мг, 0,19 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,5 мл, 4,29 ммоль), HOAt (25,3 мг, 0,19 ммоль) и HATU (282 мг, 0,74 ммоль). Полученную смесь нагревали на нагревательной бане с температурой 45°C в течение ночи, затем охлаждали до к. т., фильтровали и концентрировали. Полученный осадок поглощали в EtOAc, промывали с помощью насыщенного $NaHCO_3$ и солевого раствора. Органическую

фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением продукта в виде масла (197 мг, ~количественный выход). Материал непосредственно переносили на следующую стадию без очистки.

Стадия 5-2. К раствору продукта из *стадии 5-1*(197 мг, 0,19 ммоль) в DCM (2 мл) и охлажденному до температуры 0°C на ледяной бане по каплям добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и полученный осадок поглощали в EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством основной HPLC (вода/ACN, гидроксид аммония в качестве модификатора) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **соединения 45** в виде белого твердого вещества (42,6 мг, выход 23%). Аналитический способ 2, t_R=3,08 мин., $[M+H]^+$ = 958,3.

Пример 8.39. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-3-бензил-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 27)



Стадия 1. ***трет*-Бутил-((*S*)-1-(((*S*)-1-(((*R*)-3-(4-хлорбензил)-1-((4-нитрофенил)сульфонил)пиперидин-3-ил)(метил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (21-2)**

К раствору (*S*)-2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (0,31 г, 1,61 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли DIPEA (0,85 мл, 4,84 ммоль) и TBTU (0,52 г, 1,61 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин. перед добавлением к раствору **13-3** (0,82 г, 1,61 ммоль), содержащему DIPEA (0,84 мл, 4,84 ммоль) в DCM (6 мл), и охлаждали на бане с сухим льдом. Реакционную смесь постепенно нагревали до к. т., перемешивали в течение 30 мин. и затем добавляли к смеси насыщенного $NaHCO_3$ и воды с образованием двухфазной смеси. Органическую фазу отделяли и водную часть дважды повторно экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические

фазы промывали с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **21-2** в виде неочищенного продукта (1,1 г, предположительный количественный выход). Неочищенный продукт непосредственно применяли без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,10 мин., $[M+H]^+$ = 682,2

Стадия 2. ***трет*-Бутил-((*S*)-1-(((*S*)-1-(((*R*)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)(метил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (21-3)**

К раствору **21-2** (1,09 г, 1,6 ммоль) в MeOH (75 мл) при к. т. добавляли меркаптоуксусную кислоту (0,45 мл, 6,40 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,65 г, 11,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. (с помощью LCMS наблюдали образование изомерного продукта), затем выливали в 200 мл холодной воды и экстрагировали с помощью 2 x 80 мл EtOAc (добавляли солевой раствор для способствования разделению). Объединенные органические фазы дважды промывали с помощью 5% раствора $NaHCO_3$, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **21-2** после высушивания в условиях высокого вакуума в виде неочищенной желтой пены (594 мг, выход 75%). Продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=0,98 мин., $[M+H]^+$ = 497,4.

Стадия 3. ***трет*-Бутил-(*R*)-3-бензил-4-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутаноат (21-4)**

К раствору **A1** (190 мг, 0,72 ммоль) в ACN (8 мл) добавляли DIPEA (0,63 мл, 3,59 ммоль) и HATU (273 мг, 0,72 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. перед добавлением к раствору **21-3** (594 мг, 1,19 ммоль) в ACN (8,00 мл) при температуре 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. и в последствии концентрировали. Осадок очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-100% EtOAc/гептан, продукт элюировался при ~ 80% EtOAc) с получением после концентрирования чистых фракций **21-4** (430 мг, выход 80%). Аналитический способ 5, t_R=1,28 мин., $[M+H]^+$ = 743,6.

Стадия 4. ***трет*-Бутил-(*R*)-3-бензил-4-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутаноат (21-5)**

К раствору **21-4** (200 мг, 0,270 ммоль) в ACN (4 мл) добавляли Ag_2O (312 мг, 1,34 ммоль) и MeI (0,168 мл, 2,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в темноте в течение ночи для завершения реакции. Реакционную смесь затем фильтровали через слой Celite® и концентрировали с получением **21-5** (~ количественный выход). Продукт переносили на следующую стадию без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,34 мин., $[M+H]^+$ = 757,6.

Стадия 5. **(*R*)-4-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-Аминопропанамидо)-3-метокси-N-**

метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-бензил-4-оксобутановая кислота (21-6)

К раствору **21-5** (0,401 г, 0,53 ммоль) в DCM (2 мл) по каплям добавляли TFA (4,08 мл, 53,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и в последствии концентрировали. Полученный осадок поглощали в толуоле и снова концентрировали (это повторяли в общем 3 раза для обеспечения удаления TFA) с получением после высушивания в условиях высокого вакуума **21-6** (156 мг, предположительный количественный выход). Твердое вещество переносили на следующую стадию без очистки. Аналитический способ 5, t_R=0,64 мин., $[M+H]^+$ = 601,5.

Стадия 6. **(*R*)-3-Бензил-4-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота (21-7)**

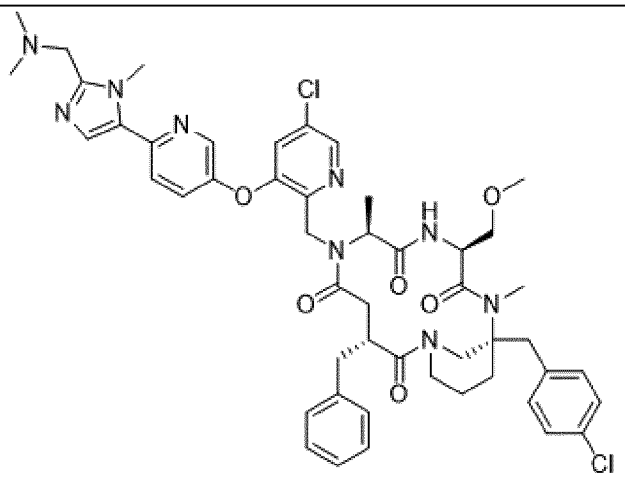
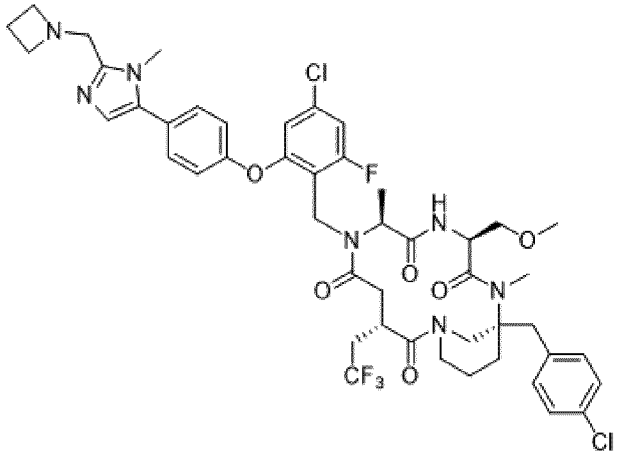
К раствору **21-6** (156 мг, 0,26 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли **E14** (96 мг, 0,26 ммоль) и уксусную кислоту (0,02 мл, 0,39 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (220 мг, 1,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. и последовательно гасили с помощью воды и MeOH, и концентрировали. Неочищенный осадок очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 20-50% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением примера после сублимационного высушивания чистых фракций **21-7** в виде белого твердого вещества (130 мг, выход 52%). Аналитический способ 5, t_R=0,80 мин., $[M+H]^+$ = 955,6.

Стадия 7. **(3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-3-Бензил-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 27)**

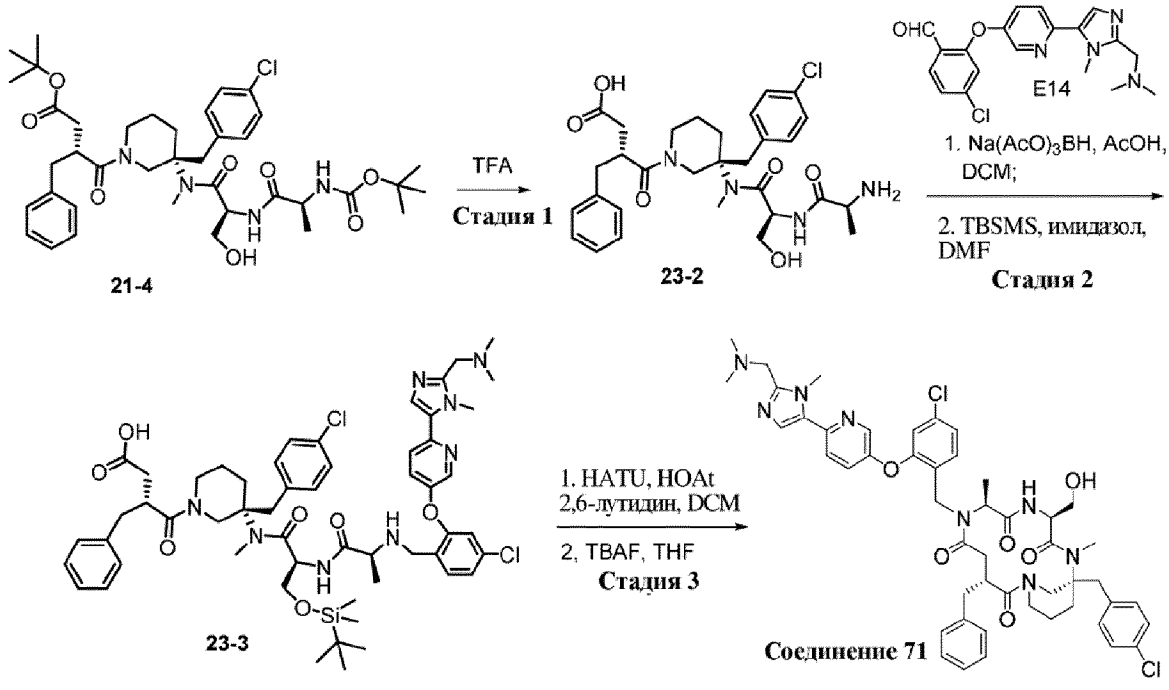
К перемешиваемой смеси **21-7** (130 мг, 0,14 ммоль), HATU (207 мг, 0,54 ммоль) и HOAt (27,8 мг, 0,20 ммоль) в DCM (130 мл) при к. т. добавляли 2,6-лутидин (0,32 мл, 2,72 ммоль). Полученную смесь нагревали до 40°C в течение 4 ч., затем охлаждали до к. т. и дважды промывали с помощью воды. Органическую фазу концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством основной HPLC (осуществляя элюирование с помощью вода/ACN с 0,1% NH_4OH, продукт элюировался при ~75% ACN) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **соединения 27** в виде белого твердого вещества (25 мг, выход 19%). Аналитический способ 2, t_R=3,12 мин., $[M+H]^+$ = 937,6.

Соединения в **таблице 27** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.39 для **соединения 27**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

Таблица 27.

№ Соед.	Структура	LCMS
85		Аналитический способ 2 t_R=2,91 мин. $[M+H]^+$ = 938,3
157		Аналитический способ 2 t_R=3,07 мин. $[M+H]^+$ = 958,1

Пример 8.40. Синтез (3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-3-бензил-10-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 71)



Стадия 1. **(*R*)-4-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-Аминопропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-бензил-4-оксобутановая кислота (23-2)**

К раствору **21-4** (2,45 г, 3,30 ммоль) в безводном EtOAc (30 мл) по каплям добавляли TFA (229 мл, 296 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. и в последствии концентрировали. Полученный осадок тщательно высушивали в условиях высокого вакуума с получением **23-2** (1,9 г, ~количественный выход). Продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=0,62 мин., $[M+H]^+$ = 587,3.

Стадия 2. **(*R*)-3-Бензил-4-((*R*)-3-((*S*)-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-((*S*)-2-((4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)амино)пропанамидо)-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутановая кислота (23-3)**

Стадия 2-1. К раствору **23-2** (82 мг, 0,14 ммоль) в безводном DCM (6 мл) добавляли **E14** (40 мг, 0,11 ммоль) и уксусную кислоту (0,025 мл, 0,43 ммоль). Затем добавляли DIPEA (0,1 мл) с получением однородной смеси и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Одной частью добавляли $Na(AcO)_3BH$ (114 мг, 0,54 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 30-50% ACN/вода с 0,1% NH_4OH) с получением после концентрирования чистых фракций промежуточного продукта (50 мг, выход 48%).

Стадия 2-2. К раствору промежуточного соединения из *стадии 2-1* (50 мг, 0,05 ммоль) и имидазола (72,3 мг, 1,06 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли TBDMS (60 мг, 0,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли полунасыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл), затем K_2CO_3 в виде твердого вещества (50 мг) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc и органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% ACN/вода с 0,1% NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **23-2** в виде белого твердого вещества (35 мг, выход 24%). Аналитический способ 5, t_R=1,03 мин., $[[M+H]^+/2]^+$ = 433,5.

Стадия 3. **(3*R*,7*S*,10*S*,13*R*)-3-Бензил-10-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 71)**

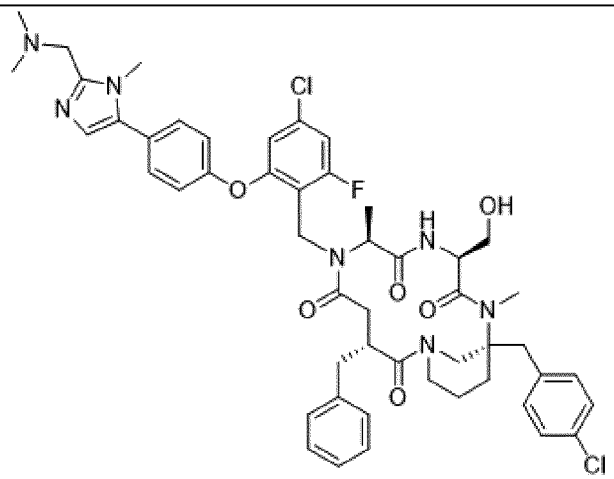
Стадия 3-1. В круглодонную колбу, содержащую **23-3** (35 мг, 0,03 ммоль), HATU (50,4 мг, 0,13 ммоль) и HOAt (6,8 мг, 0,05 ммоль), добавляли DCM (35 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение нескольких минут. Добавляли 2,6-лутидин (0,08 мл,

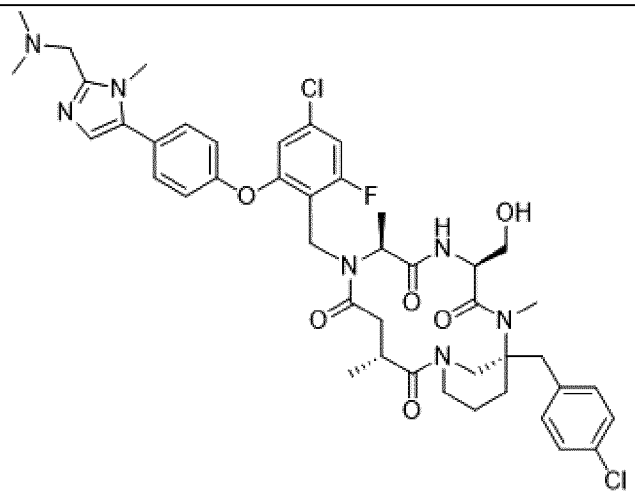
0,66 ммоль) и продолжали перемешивание при температуре 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли воду (30 мл). Органическую фазу высушивали и концентрировали. Полученный осадок поглощали в 100 мл EtOAc и органическую фазу промывали с помощью воды (50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали. Неочищенный осадок высушивали в условиях высокого вакуума с получением неочищенного циклизированного продукта.

Стадия 3-1. Продукт из *стадии 3-1* в последствии поглощали в THF (3 мл), добавляли TBAF (1 н. в THF, 0,28 мл, 0,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. и затем концентрировали. Неочищенный осадок очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование 50-90% ACN/вода с 0,1% TFA) с получением необходимого продукта после сублимационного высушивания чистых фракций. Продукт снова очищали посредством основной HPLC (осуществляя элюирование с помощью ACN/вода с 0,1% NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **соединения 71** в виде белого порошка (9 мг, выход 29%). Аналитический способ 2, t_R=2,89 мин., $[M+H]^+$ = 923,5.

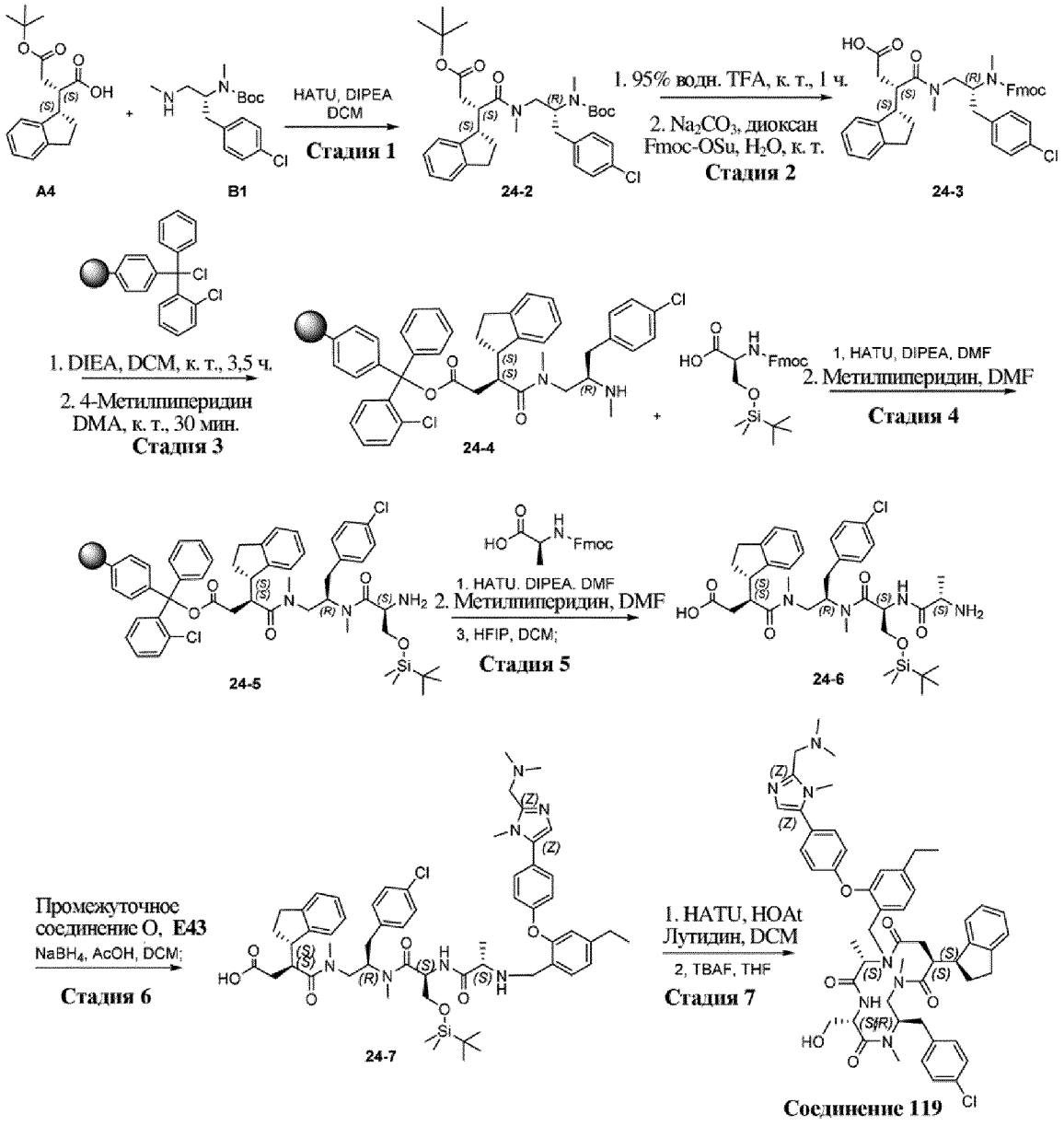
Соединения в **таблице 28** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.40 для **соединения 71**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

Таблица 28.

№ Соед.	Структура	LCMS
79		Аналитический способ 2 t_R=3,02 мин. $[M+H]^+$ = 940,7

99		Аналитический способ 2, t_R=0,90 $[M+H]^+$ = 864,5

Пример 8.41. Синтез (2*S*,5*S*,8*R*,12*S*)-8-(4-хлорбензил)-12-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-1-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-этилбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона (соединение 119)



Стадия 1. **(*S*)-4-(((*R*)-2-((*трет*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(метил)амино)-3-((*S*)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота (24-2)**

К смеси **A4** (2,05 г, 5,37 ммоль) и HATU (2,24 г, 5,90 ммоль), суспендированным в DCM (30 мл), добавляли DIPEA (3,75 мл, 21,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли раствор **B1** (2,8 г, 8,85 ммоль) в DCM (30 мл) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и осадок разделяли между EtOAc (50 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 10 мл) и солевого раствора (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **24-2** в виде бежевого масла (3,1 г, предположительный количественный выход). Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,48 мин., MS $[M+H]^+$ = 585,5.

Стадия 2. **(*S*)-4-(((*R*)-2-((((9*H*-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-(4-хлорфенил)пропил)(метил)амино)-3-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-4-оксобутановая кислота (24-3)**

В круглодонную колбу, содержащую **24-2** (3,10 г, 5,30 ммоль), добавляли TFA (20,4 мл, 265 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при комнатной температуре и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Полученный осадок растворяли в диоксане (50 мл) и добавляли раствор 0,5 М водн. Na_2CO_3 (74,2 мл, 37,1 ммоль) и Fmoc-OSu (4,82 г, 14, 3 ммоль, в 5 мл диоксана). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., затем гасили с помощью 1 М водного раствора HCl (40 мл). Реакционную смесь затем концентрировали и осадок поглощали в EtOAc (200 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали с помощью солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование 30-90% гептан/EtOAc с 1% уксусной кислоты) с получением после концентрирования чистых фракций необходимого продукта в виде масляного осадка. Затем продукт поглощали в смеси ACN (10 мл) и воды (3 мл) и подвергали сублимационному высушиванию с получением **24-3** в виде белого твердого вещества (3,23 г, выход 66%). Аналитический способ 5, t_R=0,86 мин., $[M+H]^+$ = 650,7.

Стадия 3. **Загруженный на смолу (3*S*)-(2-хлорфенил)(фенил)(пара-толил)метил-4-(((R)-3-(4-хлорфенил)-2-(метиламино)пропил)(метил)амино)-3-((S)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-4-оксобутаноат (24-4)**

Стадия 3.1. Сначала 2-хлортритилхлоридную смолу (7,75 г, 12,4 ммоль) тщательно промывали с помощью DCM. К смоле затем добавляли раствор **24-3** (3,2 г, 4,96 ммоль) в DCM (30 мл), содержащий DIEA (4,33 мл, 24,8 ммоль). Полученную взвесь взбалтывали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. и затем раствор высушивали. Полученную смолу последовательно промывали с помощью раствора DCM/MeOH/DIPEA (17:2:1, 30 мл), 30 мл DCM и наконец 30 мл DMA.

Стадия 3.2. **Удаление Fmoc**. К смоле из *стадии 3.1* добавляли раствор 4-метилпиперидина в DMF (25%, 40 мл) и полученную суспензию взбалтывали при комнатной температуре в течение 90 мин. Затем взвесь высушивали и процесс дважды повторяли, промывая смолу с помощью дополнительного количества раствора 4-метилпиперидин/DMF. Затем смолу промывали с помощью DMF (3 x 50 мл), затем с помощью DCM (3 x 50 мл) и высушивали *in vacuo* с получением соответствующего загруженного на смолу продукта **24-4**, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. **Загруженный на смолу (6*S*,9*R*,13*S*)-(2-хлорфенил)(фенил)(пара-толил)метил-6-амино-9-(4-хлорбензил)-13-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2,2,3,3,8,11-гексаметил-7,12-диоксо-4-окса-8,11-диаза-3-силапентадекан-15-оат (24-5)**

Стадия 4-1. К смоле **24-4** (4,96 ммоль) добавляли раствор Fmoc-Ser(BSI)-OH (3,29 г, 7,44 ммоль), HATU (2,83 г, 7,44 ммоль), DIPEA (2,60 мл, 14,88 ммоль) в DMF (60 мл). Затем полученную взвесь встряхивали при комнатной температуре в течение ночи и затем высушивали. Смолу последовательно промывали с помощью DMF (6 x 50 мл) и DCM (6 x 50 мл). Процесс промывания повторяли еще раз с получением промежуточного соединения в виде смолы, которое непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 4-2. **Удаление Fmoc**. К смоле из *стадии 4-1* добавляли раствор 4-метилпиперидина в DMF (25%, 50 мл) и полученную суспензию взбалтывали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем взвесь высушивали и процесс повторяли еще раз с использованием другого раствора 4-метилпиперидин/DMF в течение 1 ч. Затем смолу промывали с помощью DMF (3 x 50 мл), DCM (4 x 50 мл) и высушивали *in vacuo* с получением **24-5**. Смолу применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $[M+H]^+$ = 630,2 (Небольшое количество смолы гидролизовали с целью анализа).

Стадия 5. **(6*S*,9*R*,13*S*)-6-((*S*)-2-Аминопропанамидо)-9-(4-хлорбензил)-13-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-2,2,3,3,8,11-гексаметил-7,12-диоксо-4-окса-8,11-диаза-3-силапентадекан-15-овая кислота (24-6)**

Стадия 5-1. **Реакция сочетания Fmoc-Ala-OH**. К смеси Fmoc-L-Ala-OH (2,32 г, 7,44 ммоль), HATU (2,83 г, 7,44 ммоль) в DMF (70 мл) добавляли DIPEA (2,6 мл, 14,9 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение нескольких минут и затем добавляли во встряхивающую воронку, содержащую смолу **24-5** (4,57 г, 4,96 ммоль). Суспензию взбалтывали при к. т. в течение 17 ч., затем высушивали и промывали с помощью DMF (3 x 50 мл). Полученную смолу непосредственно применяли на следующей стадии.

Стадия 5-2. **Удаление Fmoc**. К смоле из *стадии 5-1* добавляли раствор 4-метилпиперидина в DMF (25%, 40 мл) и суспензию взбалтывали при к. т. в течение 10 мин. Затем взвесь высушивали и процесс повторяли дважды с использованием дополнительного раствора 4-метилпиперидина. Затем оставшуюся смолу промывали с помощью DMF (3 x 50 мл) и DCM (3 x 50 мл) с получением соответствующего продукта, содержащего смолу, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5-3. **Отщепление от смолы**. К смоле из *стадии 5-2* добавляли раствор

гексафтор-2-пропанола в DCM (25%, 40 мл). Полученную суспензию взбалтывали при к. т. в течение 15 мин. и затем раствор высушивали и собирали фильтрат. Данную процедуру повторяли два дополнительных раза с использованием раствора гексафтор-2-пропанола. Оставшуюся смолу промывали с помощью DCM (2 x 40 мл). Все органические фазы объединяли и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный материал очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 30-50% ACN/вода с 0,1% NH_4OH) с получением после концентрирования чистых фракций **24-6** в виде оранжевого масла (1,75 г, 2,49 ммоль, выход 50,3%). Аналитический способ 2, t_R=2,11 мин., $[M+H]^+$ = 701,3.

Стадия 6. **(3*S*,6*S*,9*R*,13*S*)-6-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-9-(4-хлорбензил)-13-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-1-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-этилфенил)-3,8,11-триметил-4,7,12-триоксо-2,5,8,11-тетраазапентадекан-15-овая кислота (24-7)**

В круглодонную колбу, содержащую **24-6** (578 мг, 0,82 ммоль), добавляли раствор **E43** (300 мг, 0,82 ммоль) в 60 мл безводного DCM. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали. Полученный осадок в последствии поглощали в MeOH (60 мл) и мутную смесь перемешивали, охлаждая на ледяной бане. Затем медленно частями добавляли борогидрид натрия (94 мг, 2,47 ммоль) и продолжали перемешивание, охлаждая на ледяной бане, в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили с помощью воды (1 мл), обрабатывали с помощью уксусной кислоты (0,07 мл, 1,24 ммоль) при к. т. в течение 30 мин. и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% ACN/вода с 0,1% NH_4OH) с получением необходимого продукта после сублимационного высушивания чистых фракций. Затем продукт поглощали в EtOAc (500 мл) и органическую фазу промывали с помощью воды (150 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу повторно экстрагировали с помощью дополнительного EtOAc (200 мл). Объединенные органические фазы высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали, концентрировали, высушивали в условиях высокого вакуума с получением **24-7** (0,70 г, выход 81%). Аналитический способ 5, t_R=1,08 мин., $[M+H]^+$ = 1049,8

Стадия 7. **(2*S*,5*S*,8*R*,12*S*)-8-(4-Хлорбензил)-12-((*S*)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-1-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-этилбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраон (соединение 119)**

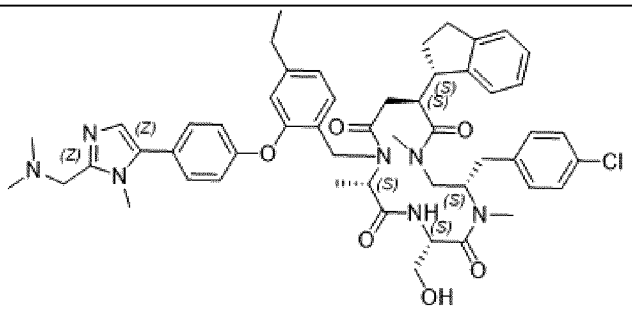
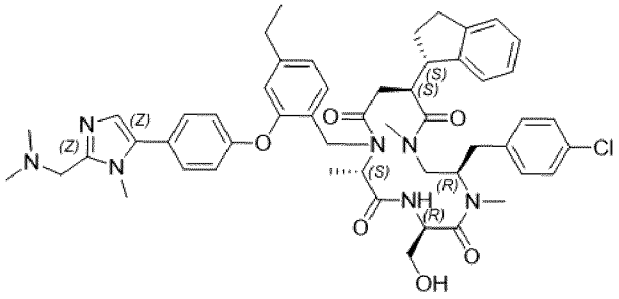
Стадия 7.1. В круглодонную колбу, содержащую **24-7** (0,75 г, 0,72 ммоль), HATU (1,09 г, 2,86 ммоль) и HOAt (0,15 г, 1,07 ммоль), добавляли безводный DCM (715 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение нескольких минут и добавляли 2,6-лутидин (1,67 мл, 14,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 39°C в течение 5 ч. и затем охлаждали до к. т. Добавляли воду (50 мл) с получением двухфазной смеси. Органическую фазу отделяли, промывали с помощью воды и концентрировали. Осадок высушивали в условиях высокого вакуума с получением промежуточного циклизированного

промежуточного соединения, которое непосредственно применяли на следующей стадии без очистки.

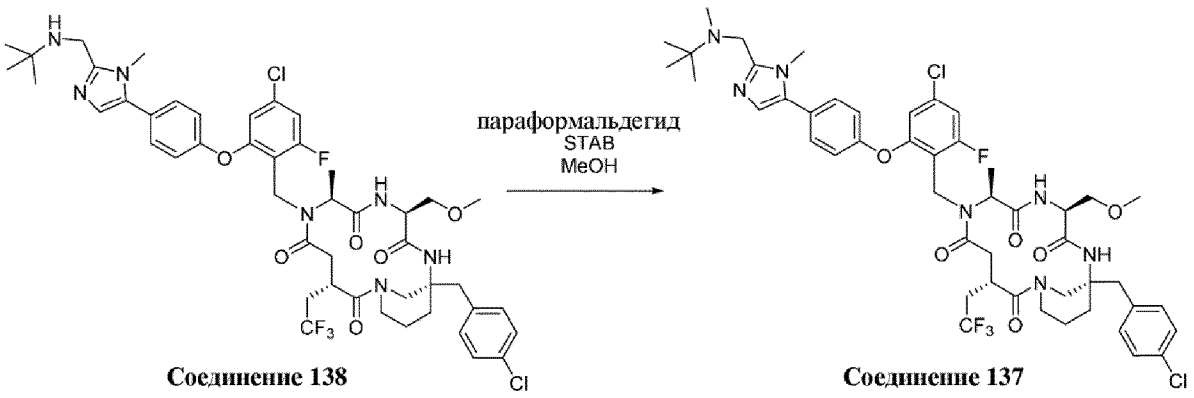
Стадия 7.2. В круглодонную колбу, содержащую промежуточное соединение из *стадии 7.1* в THF (20 мл), добавляли TBAF (1 н. в THF, 3,0 мл, 3,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли воду (20 мл), затем EtOAc (100 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали до сухого состояния. Полученный осадок очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 50-80% изопропанол/вода с 0,1% NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **соединения 119** в виде белого порошка (373 мг, выход 55%). Аналитический способ 2, t_R=3,01 мин., $[M+H]^+$ = 916,8. В ходе процесса очистки также получали изомерные **соединения 121** (15 мг) и **118** (28 мг).

Соединения в **таблице 29** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.41 для **соединения 119**, начиная с **A4** и **промежуточного соединения N**.

Таблица 29.

№ Соед.	Структура	LCMS
118		Аналитический способ 2 t_R=3,00 мин. $[M+H]^+$ = 916,9
121		Аналитический способ 2 t_R=3,01 мин. $[M+H]^+$ = 916,8

Пример 8.42. Синтез (3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(2-(4-(2-((*трет*-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 137)

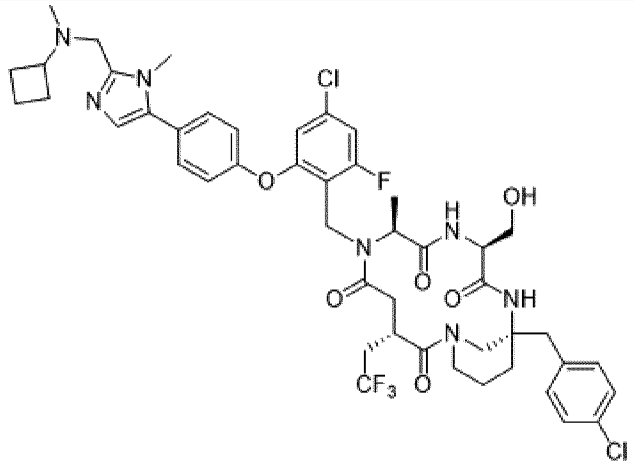
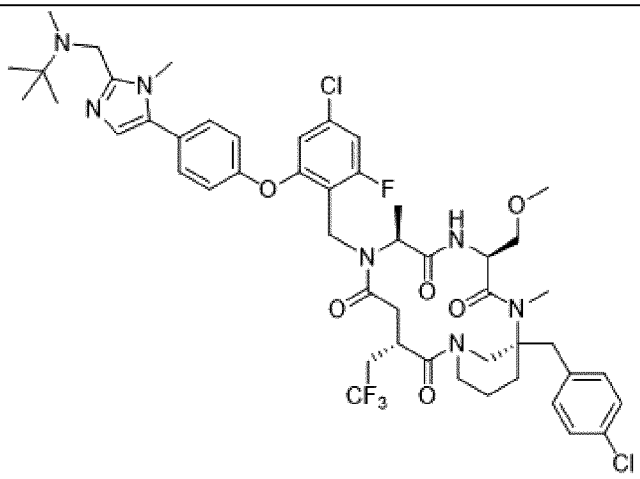
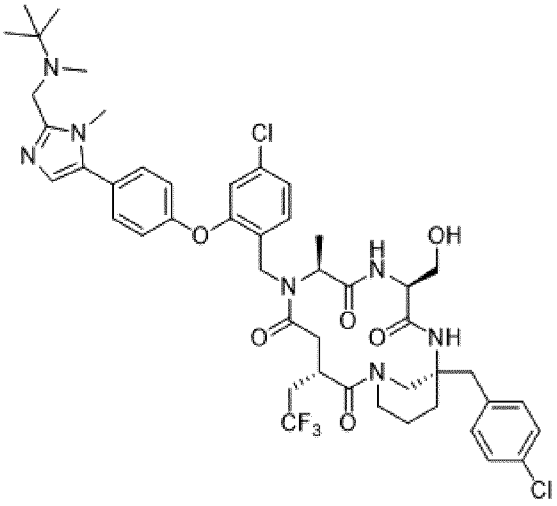


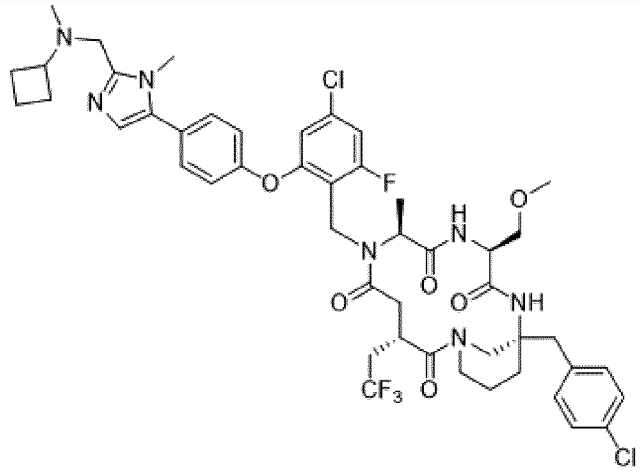
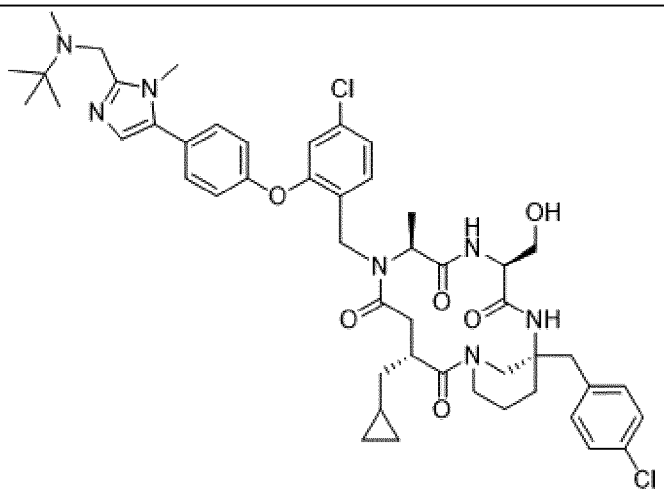
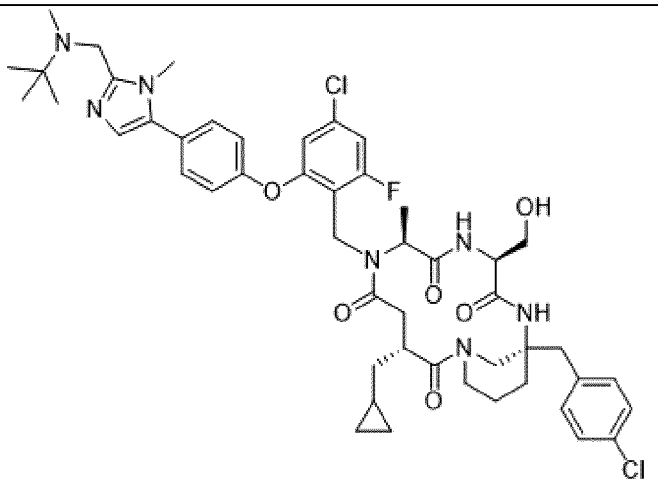
Соединение 138 **Соединение 137**

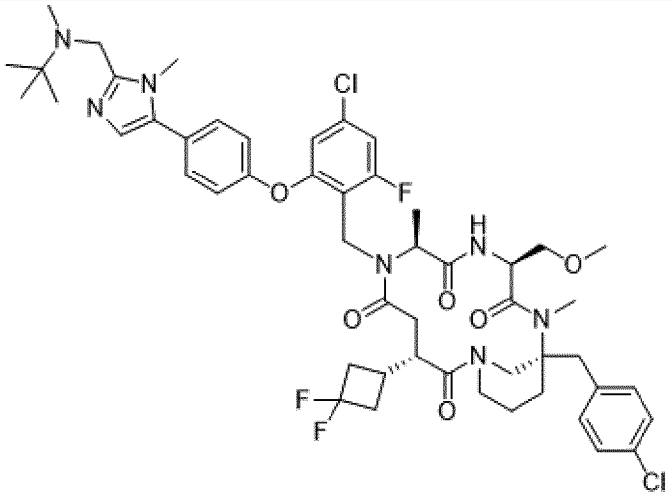
Во флакон для реакции, содержащий параформальдегид (566 мг, 18,8 ммоль), добавляли безводный MeOH (22 мл). Полученную взвесь подвергали воздействию ультразвука в течение нескольких минут и затем энергично перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли соединение **138** (181 мг, 0,19 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (798 мг, 3,77 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли дополнительный триацетоксиборогидрид натрия (в общем не более 40 экв.) до тех пор, пока не наблюдали полное расходование исходного материала. Реакционную смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении (баня с температурой 30°C) с получением прозрачного масла. Материал поглощали в DCM и промывали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия. Слегка основную водную часть (pH~ 8) промывали с помощью DCM (x 2) и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью DCM/MeOH, продукт элюировался при ~10%) с получением белой пленки после концентрирования чистых фракций. Полученный материал поглощали в смеси ACN и воды 1:1, подвергали сублимационному высушиванию с получением **соединения 137** в виде белого порошка (173 мг, выход 89%). Аналитический способ 3, t_R=1,17 мин., $[M+H]^+$ = 974,4.

Соединения в **таблице 30** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.42 для **соединения 137**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

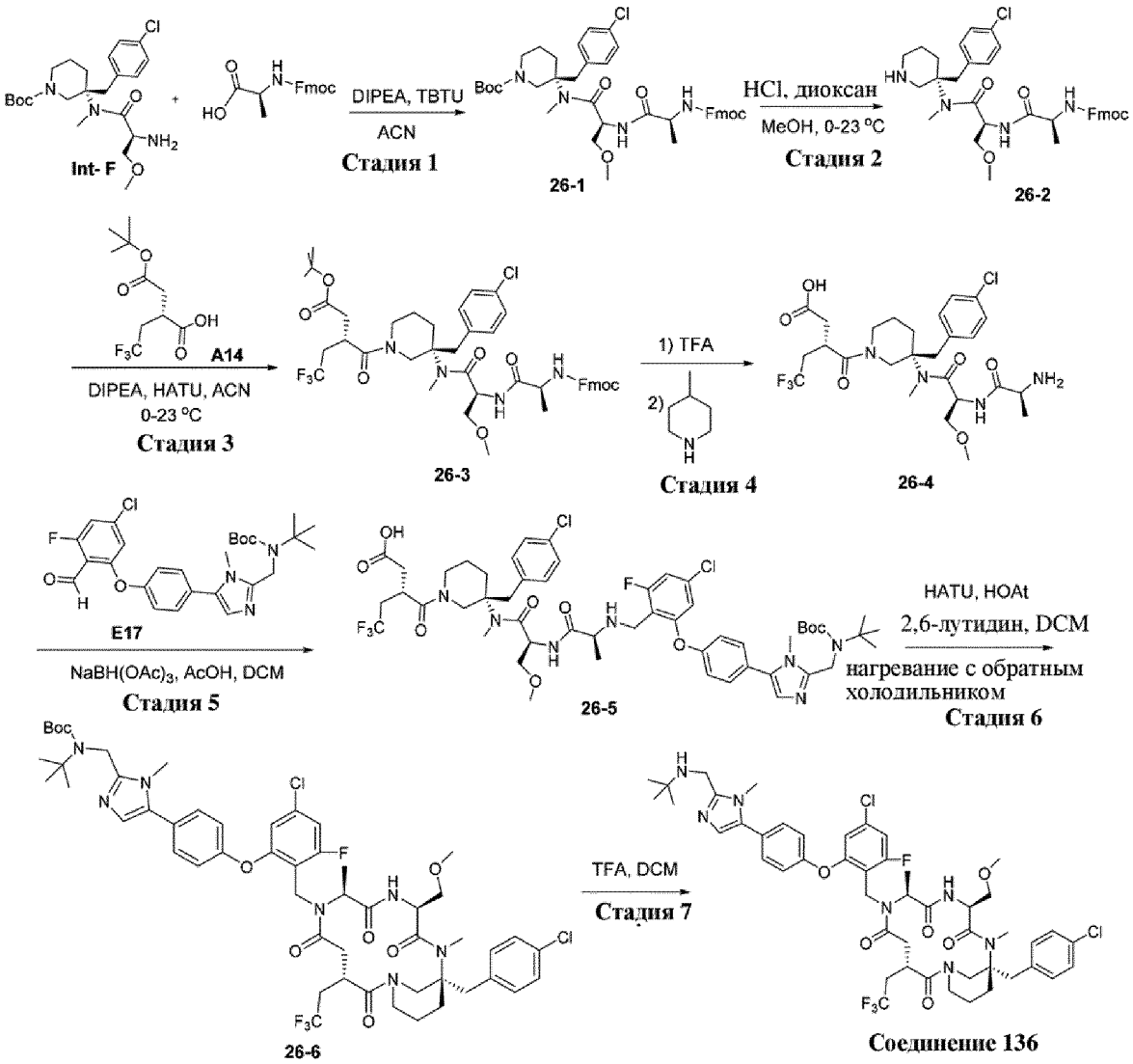
Таблица 30.

№ Соед.	Структура	LCMS
139		Аналитический способ 3 t_R=1,12 мин. $[M+H]^+$ = 958,4
141		Аналитический способ 2 t_R=3,45 мин. $[M+H]^+$ = 988,7
143		Аналитический способ 4 t_R=2,08 мин. $[M+H]^+$ = 942,4

№ Соед.	Структура	LCMS
160		Аналитический способ 3 t_R=1,17 мин. $[M+H]^+$ = 972,4
162		Аналитический способ 2 t_R=2,16 мин. $[M+H]^+$ = 914,4
163		Аналитический способ 3 t_R=1,14 мин. $[M+H]^+$ = 932,4

№ Соед.	Структура	LCMS
169		Аналитический способ 3 t_R=1,2 мин. $[M+H]^+$ = 996,4

Пример 8.43. Синтез (3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(2-(4-(2-((*трет*-бутиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 136)



Стадия 1. ***трет*-Бутил-(*R*)-3-((*S*)-2-((S)-2-((((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (26-1)**

К смеси Fmoc-L-аланина (3,03 г, 9,74 ммоль) и TBTU (3,13 г, 9,74 ммоль) в ACN (100 мл) добавляли DIPEA (4,86 мл, 27,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. с получением чистого раствора. Затем добавляли промежуточное соединение **F** (5,1 г, 9,27 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали с помощью воды (30 мл) и затем концентрировали с удалением избытка органического растворителя. Полученный осадок экстрагировали с помощью DCM (2 x 100 мл) и органическую фазу последовательно промывали с помощью насыщенного NaHCO3, воды и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **26-1** в виде неочищенного продукта (6,95 г, предположительный количественный выход), который непосредственно применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 3, t_R=1,34 мин., $[M+H]^+$ -100=633,4.

Стадия 2. **(9*H*-Флуорен-9-ил)метил-((*S*)-1-(((*S*)-1-(((*R*)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)(метил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (26-2)**

К раствору **26-1** (6,95 г, 9,48 ммоль) в безводном MeOH (100 мл) при температуре 0°C по каплям добавляли холодный раствор HCl (4 н. в диоксане (71,1 мл, 284 ммоль). Затем охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок высушивали в условиях высокого вакуума с получением **26-2** (6,35 г, ~ количественный выход), который применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 3, t_R=1,22 мин., $[M+H]^+$ = 633,8.

Стадия 3. **(*S*)-*трет*-Бутил-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((((9*H*-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (26-3)**

К смеси **A14** (2,55 г, 9,95 ммоль), HATU (3,78 г, 9,95 ммоль) в ACN (100 мл) добавляли DIPEA (8,28 мл, 47,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение нескольких минут, затем добавляли к охлажденному раствору **26-2** (6,35 г, 9,48 ммоль) в ACN (100 мл), охлажденному на ледяной бане. Охлаждающую баню удаляли и продолжали перемешивание при к. т. в течение 60 мин. Затем реакционную смесь обрабатывали с помощью 15 мл воды и концентрировали. Осадок дважды экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Органическую фазу последовательно промывали с помощью насыщенного $NaHCO_3$, воды и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **26-3** (8,26 г, ~ количественный выход). Материал переносили на следующую стадию без очистки. Аналитический способ 3, t_R=1,40 мин., $[M+H]^+$ = 871,3.

Стадия 4. **(*S*)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-Аминопропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (26-4)**

Стадия 4.1. К раствору **26-3** (8,26 г, 9,48 ммоль) в DCM (100 мл) при температуре 0°C медленно добавляли TFA (21,91 мл, 284 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и затем добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$, перемешивая, с получением двухфазной смеси. Органическую фазу отделяли и водную фазу повторно экстрагировали с помощью дополнительного DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением первичного продукта. Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $[M+H]^+$ = 815,4

Стадия 4.2. Продукт из *стадии 4.1* в DCM (100 мл) обрабатывали с помощью 4-метилпиперидина (4,49 мл, 37,9 ммоль) при температуре 0°C. Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем добавляли другую часть 4-метилпиперидина (4,49 мл, 37,9 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 60 мин. Реакционную смесь затем концентрировали и осадок очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% ACN/вода с 0,1% NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **26-4** (2,37 г, выход 40,9%). Аналитический способ 2, t_R=1,19 мин., $[M+H]^+$ =593,5.

Стадия 5. **(*S*)-3-((*R*)-3-((*S*)-2-((*S*)-2-((2-(4-(2-(((*трет*-Бутоксикарбонил)(*трет*-бутил)амино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (26-5)**

Смесь **26-4** (304 мг, 0,51 ммоль) и **E17** (270 мг, 0,52 ммоль) в DCM (8 мл) обрабатывали с помощью AcOH (0,09 мл, 1,57 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Одной частью добавляли $NaBH(OAc)_3$ натрия (444 мг, 2,09 ммоль), продолжали перемешивание в течение 1,5 ч. Добавляли EtOAc (100 мл) и органическую фазу промывали с помощью 5% раствора $NaHCO_3$ (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный маслянистый продукт очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% ACN/вода с 0,1% NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций **26-5** (373 мг, 0,321 ммоль, выход 61%) в виде белого порошка. Аналитический способ 5, t_R=1,02 мин., $[M+H]^+$ = 1092,1.

Стадия 6. ***трет*-Бутил-*трет*-бутил((5-(4-(5-хлор-2-(((3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-2,5,8,11-тетраоксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-6-ил)метил)-3-фторфенокси)фенил)-1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метил)карбамат (26-6)**

К раствору **26-5** (373 мг, 0,34 ммоль) в безводном DCM (150 мл) добавляли 2,6-лутидин (1,19 мл, 10,2 ммоль), HOAt (46,4 мг, 0,34 ммоль) и HATU (519 мг, 1,36 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи на нагревательной бане с температурой 45°C. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и в последствии концентрировали. Полученный осадок разделяли между EtOAc (100 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$

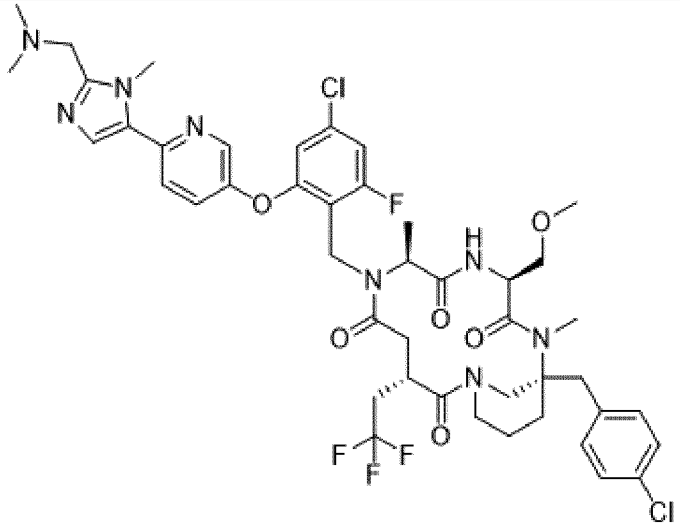
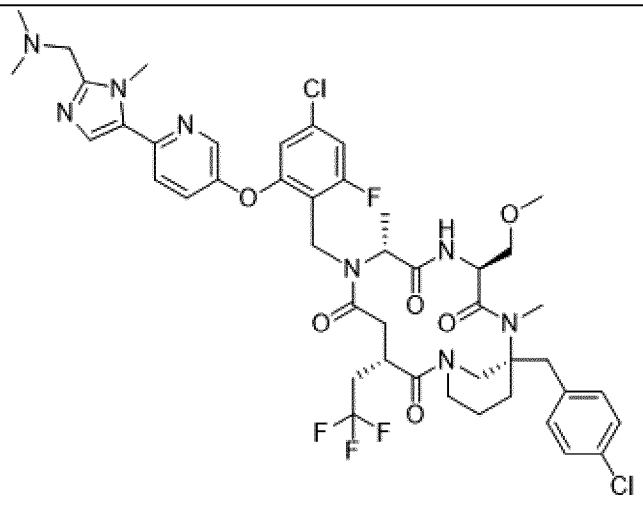
(50 мл). Отделенную органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (3 x 50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением **26-6** в виде неочищенного масла (368 мг, предположительный количественный выход). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,45 мин., $[M+H]^+$ = 1074,7.

Стадия 7. **(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(2-(4-(2-((*трет*-Бутиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 136)**

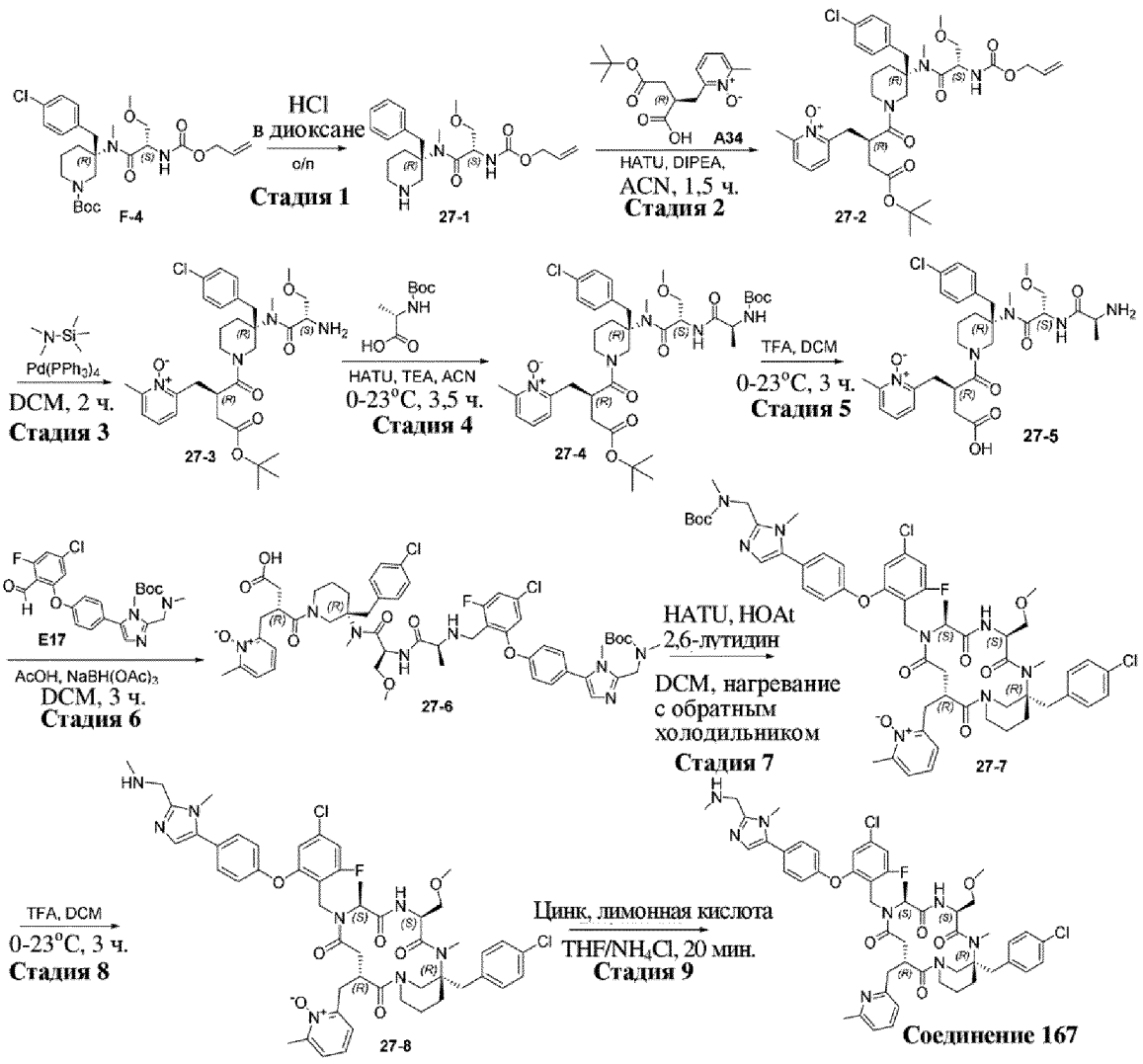
К предварительно охлажденному раствору **26-6** (368 мг, 0,34 ммоль) в безводном DCM (20 мл) по каплям и медленно добавляли TFA (3,95 мл, 51,3 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли дополнительный TFA и продолжали перемешивание в течение 1,5 ч. Реакционную смесь осторожно добавляли к насыщенному раствору $NaHCO_3$ (100 мл), перемешивая при к. т., и затем дважды экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное масло очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-100% ACN/вода с 0,1%TFA) с получением необходимого продукта в виде соли TFA. Затем продукт поглощали в смеси EtOAc и $NaHCO_3$ и перемешивали при к. т. в течение нескольких минут. Органическую фазу отделяли и концентрировали с получением необходимого продукта в виде свободного основания. Материал очищали посредством основной HPLC (осуществляя элюирование с помощью 0-100% ACN/вода с 0,1% NH_4OH) и затем посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-10% DCM/MeOH) с получением **соединения 136** после концентрирования чистых фракций (50 мг, 0,05 ммоль, выход 14%). Аналитический способ 3, t_R=1,14 мин. $[M+H]^+$ = 974,4.

Соединения в **таблице 31** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.43 для **соединения 136**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

Таблица 31.

№ Соед.	Структура	LCMS
173		Аналитический способ 2 t_R=2,96 мин. $[M+H]^+$ = 947,34
176		Аналитический способ 2 t_R=2,9 мин. $[M+H]^+$ = 947,34

Пример 8.44. (3R,7S,10S,13R)-6-(4-Хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)феноксиметил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 167).



Стадия 1. Аллил-((S)-1-(((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)(метил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамат (27-1)

К раствору F-4 (2,049 г, 3,91 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (7 мл) при температуре 0°C добавляли HCl в 1,4-диоксане (5,87 мл, 23,46 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Как только LCMS показывала полное расходование исходных материалов, реакционную смесь концентрировали с получением 27-1 в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,02 минуты, $[M+H]^+$ = 424,3.

Стадия 2. 2-((R)-2-((R)-3-((S)-2-(((Аллилокси)карбонил)амино)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-(трет-бутокси)-4-оксобутил)-6-метилпиридин-1-оксид (27-2)

К смеси 27-1 (1,8g, 3,91 ммоль) и A34 (1,212 г, 4,11 ммоль) в ACN (10 мл) при температуре 0°C добавляли DIPEA (2,049 мл, 11,73 ммоль) и HATU (1,561 г, 4,11 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Как только LCMS показывала полное расходование исходных материалов, реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл EtOAc и промывали с помощью 3 x 100 мл 5% $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

с получением 27-2 в виде коричневого пенообразного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,10 минуты, $[M+H]^+$ = 701,6.

Стадия 3. 2-((R)-2-((R)-3-((S)-2-Амино-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-(трет-бутокси)-4-оксобутил)-6-метилпиридин-1-оксид (27-3)

К раствору 27-2 (2,74 г, 3,91 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли N, N,1,1,1-пентаметилсиланамин (3,13 мл, 19,55 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,339 г, 0,293 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Как только LCMS показывала полное расходование исходных материалов, тогда реакционную смесь концентрировали. Полученное коричневое масло разбавляли с помощью 100 мл EtOAc и промывали с помощью 3 x 100 мл 5% $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении в течение ночи с получением 27-3 в виде желтого пенящегося твердого вещества (~выход 100%), которое применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=0,97 минуты, $[M+H]^+$ = 617,3.

Стадия 4. 2-((R)-4-(трет-Бутокси)-2-((R)-3-((S)-2-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-4-оксобутил)-6-метилпиридин-1-оксид (27-4)

К раствору 27-3 (2,413 г, 3,91 ммоль) в безводном ACN (20 мл) при температуре 0°C добавляли Boc-L-аланин (0,777 г, 4,11 ммоль), TEA (1,090 мл, 7,82 ммоль) и HATU (1,561 г, 4,11 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3,5 ч. Как только LCMS показывала полное расходование исходных материалов, реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл EtOAc и промывали с помощью 3 x 100 мл 5% $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении в течение ночи с получением 27-4 в виде желтого пенообразного твердого вещества в качестве необходимого продукта, который применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,11 минуты, $[M+H]^+$ = 788,3.

Стадия 5. 2-((R)-3-((R)-3-((S)-2-((S)-2-Аминопропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-(карбоксиметил)-3-оксопропил)-6-метилпиридин-1-оксид (27-5)

К раствору 27-4 (3,08 г, 3,91 ммоль) в безводном DCM (12 мл) при температуре 0°C добавляли TFA (12,05 мл, 156 ммоль)). Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч. и затем нагревание до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. Как только LCMS показывала полное расходование исходных материалов, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием ISCO на колонке C18 на 415 г (осуществляя элюирование с помощью 0-50% ACN в воде, забуференного с помощью 0,1% NH_4OH; продукт выходил при 40% ACN,) с получением 27-5 (1,01 г, 1,598 ммоль, выход 40,9%) после лиофилизации. Аналитический способ 5, t_R=0,51 минуты, $[M+H]^+$ = 632,3.

Стадия 6. 2-((R)-3-((R)-3-((S)-2-((S)-2-((2-(4-(2-(((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-2-(карбоксиметил)-3-оксопропил)-6-метилпиридин-1-оксид (27-6)

К раствору 27-5 (267 мг, 0,422 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли E17 (200 мг, 0,422 ммоль) и уксусную кислоту (0,072 мл, 1,266 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (358 мг, 1,688 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при к. т. Как только LCMS показывала полное расходование исходных материалов, реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл EtOAc, промывали с помощью 50 мл 5% $NaHCO_3$, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный маслянистый продукт очищали посредством колоночной хроматографии с использованием ISCO на колонке C18 (осуществляя элюирование с помощью 0-100% ACN в воде с 0,1% NH_4OH в качестве буфера) с получением 27-6 (224 мг, 0,205 ммоль, выход 48,7%) после лиофилизации. Аналитический способ 2, t_R=1,97 минуты, $[M+H]^+$ = 1089,1.

Стадия 7. 2-(((3R,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-(((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)-6-метилпиридин-1-оксид (27-7)

К раствору 27-6 (224 мг, 0,205 ммоль) в безводном DCM (100 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,718 мл, 6,16 ммоль), HOAt (28,0 мг, 0,205 ммоль) и HATU (313 мг, 0,822 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи на нагревательной бане с температурой 45°C. Как только LCMS показывала полное расходование исходных материалов, реакционную смесь концентрировали и полученный осадок разделяли между EtOAc (100 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (100 мл). Отделенную органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенное масло (27-7) переносили на следующую стадию без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,19 минуты, $[M+H]^+$ = 1071,1.

Стадия 8. 2-(((3R,7S,10S,13R)-6-(4-Хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)-6-метилпиридин-1-оксид (27-8)

К раствору 27-7 (220 мг, 0,205 ммоль) в безводном DCM (10 мл) при температуре 0°C добавляли TFA (2,371 мл, 30,8 ммоль) и затем охлаждающую баню удаляли. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Как только LCMS показывала полное расходование исходных материалов, реакционную смесь выливали в 100 мл насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью 100 мл DCM. Отделенную органическую фазу высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при

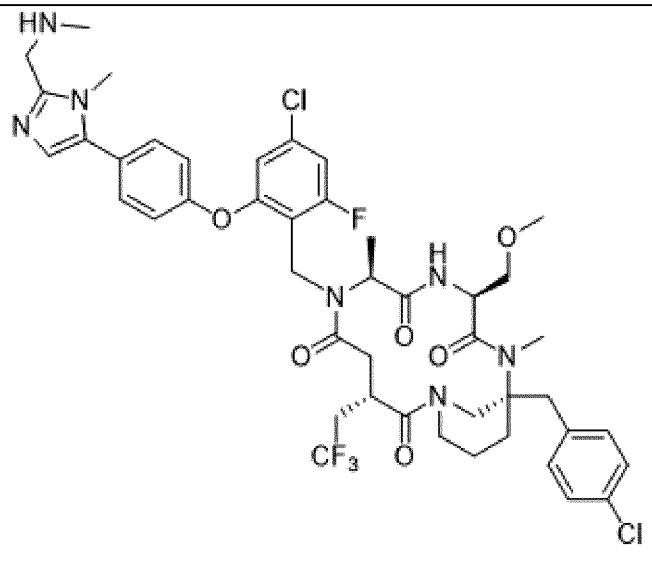
пониженном давлении с получением 27-8 в виде масла, которое применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,06 минуты, $[M+H]^+$ = 971,2.

Стадия 9. (3R,7S,10S,13R)-6-(4-Хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 167)

К раствору 27-8 (199 мг, 0,205 ммоль) в THF (20 мл) добавляли насыщ. NH_4Cl (6,7 мл), цинковую пыль (803 мг, 12,28 ммоль) и лимонную кислоту (708 мг, 3,69 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Как только LCMS показывала полное расходование исходных материалов, чистый двухфазный реакционный раствор выливали и отделяли верхнюю органическую фазу (добавляли 2 x 20 мл THF для осуществления экстракции любого оставшегося продукта). Объединенные органические фазы концентрировали и осадок разбавляли в 100 мл DCM/100 мл 5% $NaHCO_3$ и разделяли в делительной воронке в течение ночи. Отделенную водную фазу экстрагировали с помощью 50 мл DCM. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное масло очищали посредством колоночной хроматографии с использованием ISCO на колонке C18 на 150 г (осуществляя элюирование с помощью 0-50% ACN в воде с 0,1% TFA) с получением соли TFA необходимого продукта в виде белого порошка после лиофилизации. Продукт повторно очищали посредством препаративной HPLC с получением соединения 167 (21 мг, 0,021 ммоль, выход 10,19%) после лиофилизации. Аналитический способ 2, t_{ry}=2,76 минуты, $[M+H]^+$ = 955,0.

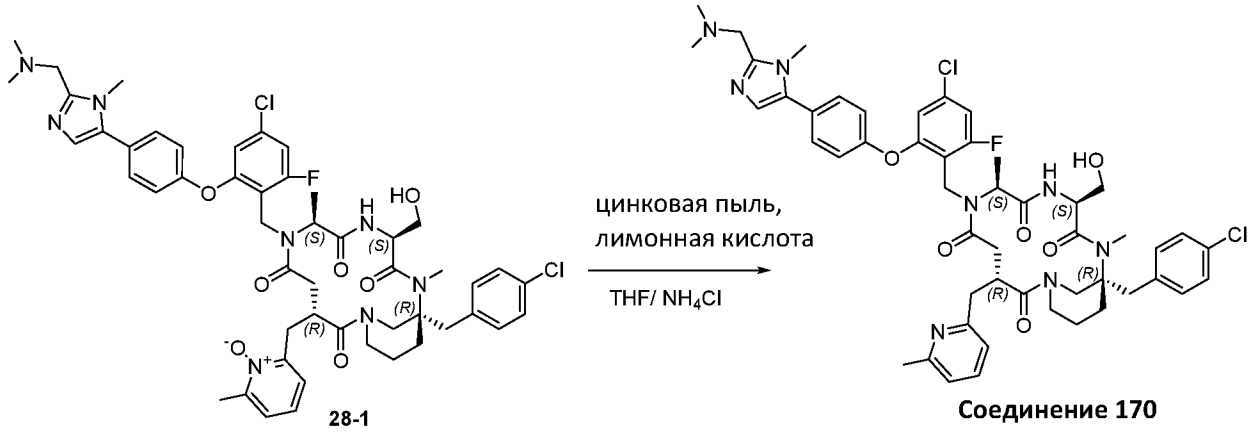
Соединения в **таблице 32** синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в **примере 8.44** для **соединения 167**, из соответствующих промежуточных соединений, продемонстрированных в **таблицах 1-7** и описанных выше в примере 8.

Таблица 32.

№ Соед.	Структура	LCMS
172		Аналитический способ 2 t_R=2,89 мин. $[M+H]^+$ = 932,5

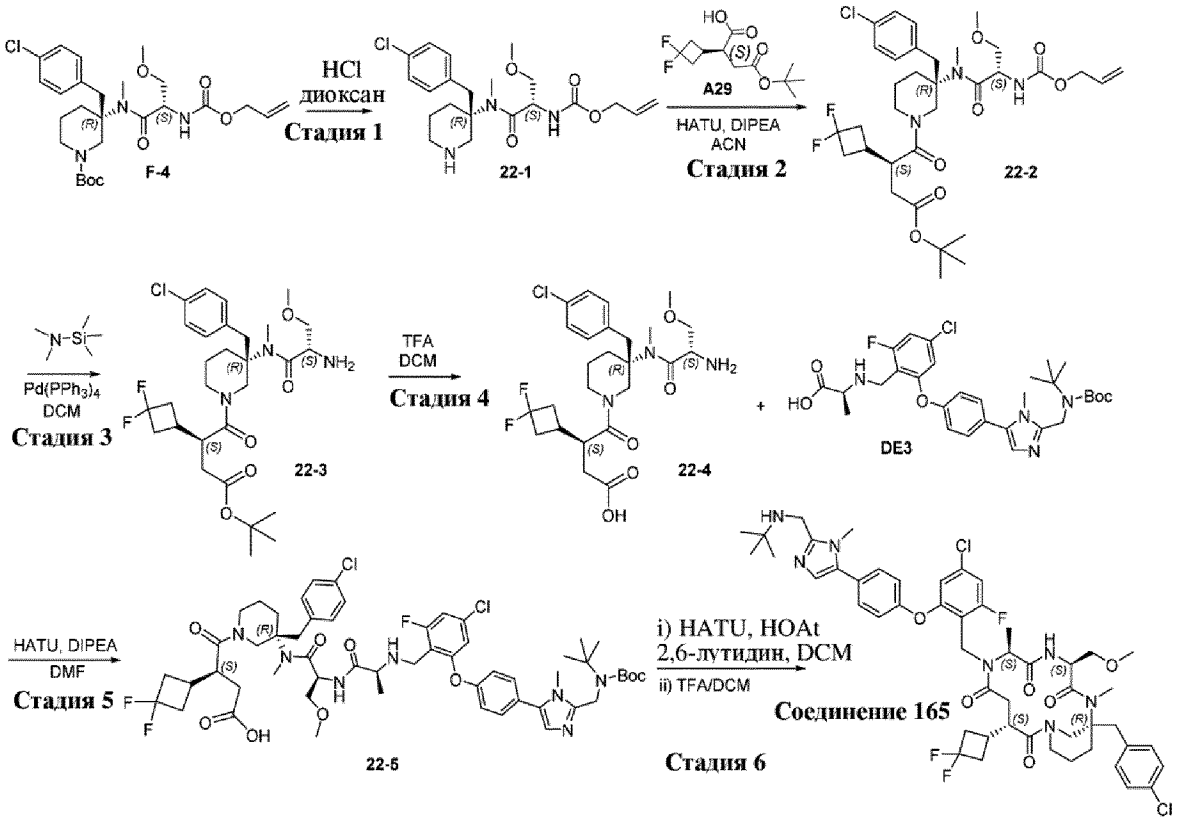
Пример 8.45. (3R,7S,10S,13R)-6-(4-Хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-

1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 170).



Указанное в заголовке соединение 170 **получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.28, стадии 9 для соединения 32, начиная с** 28-1. **Промежуточное соединение** 28-1 **получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 8.22 для соединения 82.**

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-Бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 165)



Стадия 1. Аллил-((S)-1-(((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)(метил)амино)-3-метокси-

1-оксопропан-2-ил)карбамат (22-1)

К раствору промежуточного соединения F-4 (6,92 г, 13,21 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (объем: 40 мл) при температуре 0°C добавляли 4 M HCl в 1,4-диоксане (19,82 мл, 79 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении в течение ночи с получением 22-1 (5,84 г, 12,68 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=0,99 минуты, $[M+H]^+$ = 424,1.

Стадия 2. трет-Бутил-(S)-4-((R)-3-((S)-2-(((аллилокси)карбонил)амино)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-4-оксобутаноат (22-2)

К раствору A29 (3,64 г, 13,79 ммоль) в ACN (объем: 50 мл) при температуре 0°C добавляли DIPEA (8,76 мл, 50,1 ммоль) и HATU (5,24 г, 13,79 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до температуры 0°C перед добавлением 22-1 (5,77 г, 12,53 ммоль). Полученное перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. и добавляли дополнительные A29 (320 мг, 0,1 экв.) и HATU (470 мг, 0,1 экв.) и продолжали перемешивание в течение дополнительных 2 ч. Полученную смесь концентрировали и полученный осадок поглощали в 200 мл EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью 3 x 150 мл 5% раствора $NaHCO_3$ и 150 мл солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, и фильтровали, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью 0-100% EtOAc в гептане) с получением 22-2 (5,2 г, 7,76 ммоль, выход 61,9%) после концентрирования чистых фракций при пониженном давлении в виде белого пенообразного твердого вещества. Аналитический способ 5, t_R=1,29 минуты, $[M+H]^+$ = 614,2 (в виде карбоновой кислоты).

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-4-((R)-3-((S)-2-амино-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-4-оксобутаноат (22-3)

К раствору 22-2 (1,7 г, 2,54 ммоль) в безводном DCM (объем: 20 мл) добавляли N, N,1,1,1-пентаметилсиланамин (2,032 мл, 12,68 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,220 г, 0,190 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и осадок поглощали в 100 мл EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью 3 x 100 мл 5% $NaHCO_3$ и солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 22-3 (1,487 г, 2,54 ммоль, выход ~100%) в виде желтой пены. Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,15 минуты, $[M+H]^+$ = 586,2.

Стадия 4. (S)-4-((R)-3-((S)-2-Амино-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-4-оксобутановая кислота (22-4)

К раствору 22-3 (2,087 г, 3,56 ммоль) в безводном DCM (14 мл) при температуре 0°C

добавляли TFA (13,72 мл, 178 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли толуол (50 мл) и реакционную смесь концентрировали. Полученный коричневый осадок очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-50% ACN в воде с 0,1% NH_4OH) с получением 22-4 (1,543 г, 2,88 ммоль, выход 81%) после сублимационного высушивания чистых фракций. Аналитический способ 2, t_R=1,21 минуты, $[M+H]^+$ = 530,0.

Стадия 5. (S)-4-((R)-3-((S)-2-((S)-2-((2-(4-(2-(((трет-Бутоксикарбонил)(трет-бутил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-метокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-4-оксобутановая кислота (22-5)

К раствору DE3 (881 мг, 1,496 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли DIPEA (0,442 мл, 2,53 ммоль) и HATU (569 мг, 1,496 ммоль) и полученный желтый раствор перемешивали при к. т. в течение 15 мин. Затем добавляли 22-4 (610 мг, 1,151 ммоль) в виде твердого вещества, продолжали перемешивание при к. т. в течение 15 мин. Затем реакционную смесь поглощали в EtOAc и промывали с помощью солевого раствора (x 2). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 0-80% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением после сублимационного высушивания чистых фракций 22-5 (2,5 г, 2,27 ммоль, 95%) в виде грязно-белого порошка. Аналитический способ 5, t_R=0,93 минуты, $[M+H]^+$ = 1100,8.

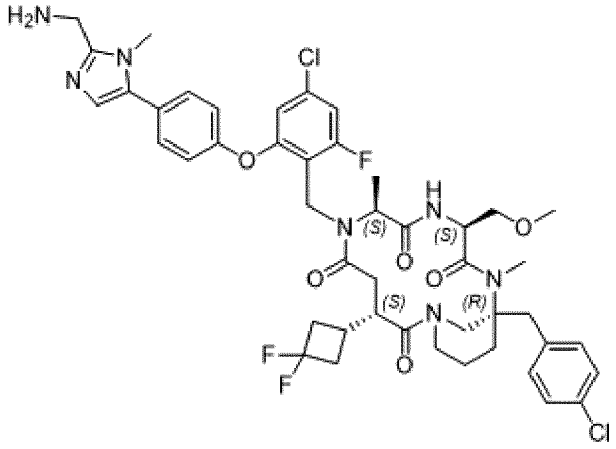
Стадия 6. (3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-Бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 165)

Стадия 6-1. В круглодонную колбу объемом 1 л, содержащую 22-5 (1,3 г, 1,181 ммоль) в DCM (650 мл), при комнатной температуре и перемешивая добавляли HATU (1,796 г, 4,72 ммоль), HOAt (0,161 г, 1,181 ммоль) и 2,6-лутидин (4,13 мл, 35,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. и затем нагревали до 42°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали до приблизительно 1/3 от объема и промывали с помощью полунасыщенного раствора $NaHCO_3$. Органическую фазу затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (осуществляя элюирование с помощью 0-10% DCM/MeOH) с получением циклизированного продукта (2,16 г, 1,99 ммоль, 86%) после высушивания чистых фракций. Аналитический способ 5, t_R=1,43 минуты, $[M+H]^+$ = 1084,8.

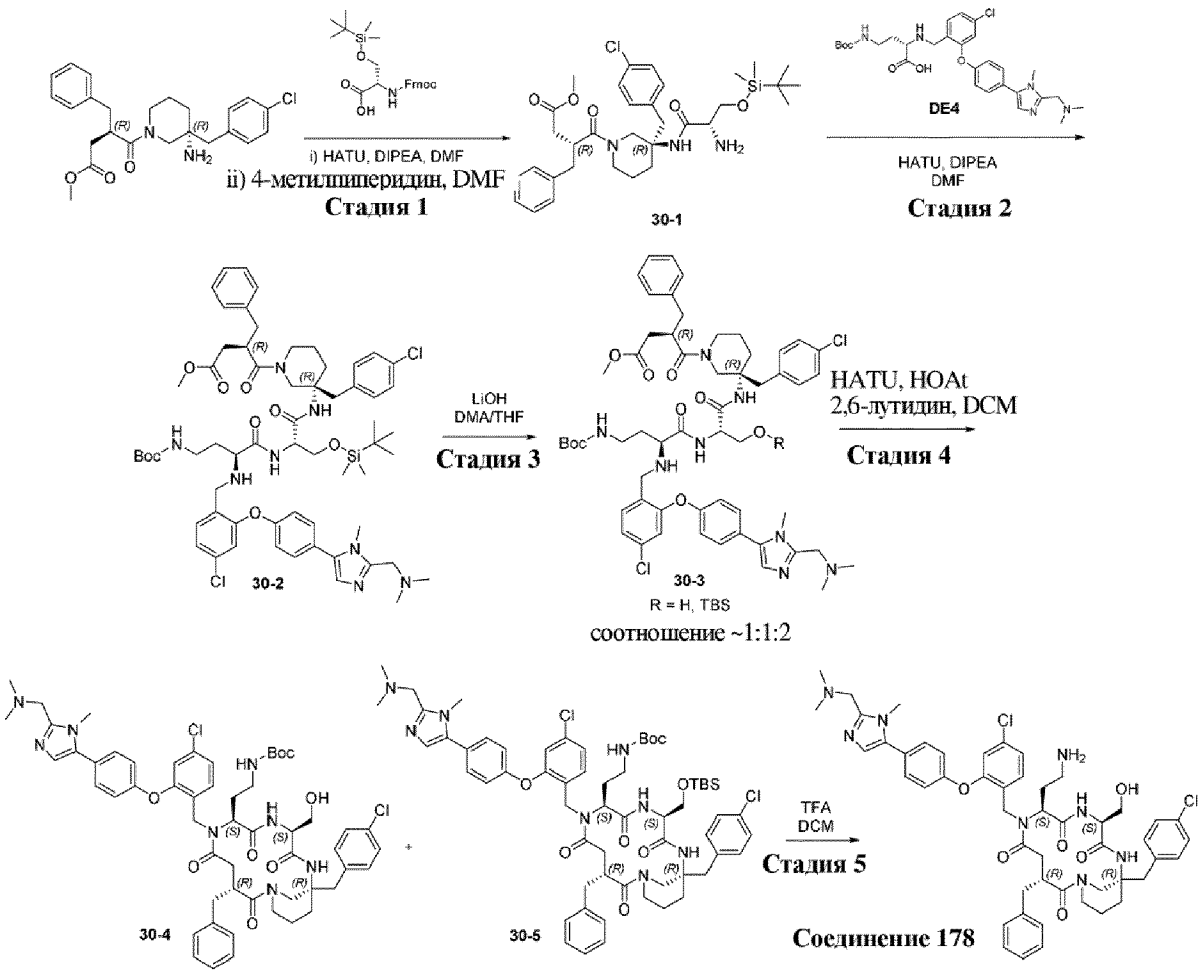
Стадия 6-2. Стадия удаления защитной группы. В круглодонную колбу, содержащую циклизированный продукт из стадии 6-1 (2,16 г, 1,994 ммоль), добавляли DCM (40 мл). Полученный чистый раствор охлаждали на ледяной бане и медленно по каплям

добавляли TFA (7,68 мл, 100 ммоль). Как только наблюдали полное расходование исходных материалов, ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч., и затем по каплям добавляли к предварительно охлажденному раствору насыщенного $NaHCO_3$ (105 мл, 120 ммоль) на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. или до тех пор, пока не прекращалось образование газа, и затем выливали в делительную воронку и взбалтывали до тех пор, пока не прекращался звук образования газа. Органическую фазу отделяли и водную часть повторно экстрагировали с помощью DCM (x 1). Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением вязкого масла. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (осуществляя элюирование с помощью 0-20% DCM/MeOH) с получением после концентрирования и сублимационного высушивания соединения 165 в виде белого твердого вещества (1,55 г, 1,56 ммоль, 78%, основной продукт; аналитический способ 3, t_R=1,13 мин., $[M+H]^+$ = 982,4) и соединения 166 (127 мг, 0,14 ммоль, 6,8%, второстепенный продукт, см. таблицу 33) в виде белого твердого вещества.

Таблица 33.

№ Соед.	Структура	LCMS
166		Аналитический способ 3 t_R=1,08 мин. $[M+H]^+$ = 926,3

Пример 8.46. (3R,7S,10S,13R)-7-(2-Аминоэтил)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 178)



Стадия 1. **(R)-Метил-4-((R)-3-((S)-2-амино-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-3-бензил-4-оксобутаноат (30-1)**

К раствору Fmoc-Ser(OtBMe$_2$Si)OH (548 мг, 1,242 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли HATU (455 мг, 1,197 ммоль) и DIPEA (0,789 мл, 4,52 ммоль) . Полученную смесь перемешивали в течение 2 мин. при комнатной температуре и затем добавляли к раствору промежуточного соединения M-2 (484 мг, 1,129 ммоль, в 3 мл DMA). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительные Fmoc-Ser(OtBMe$_2$Si)OH (88 мг, 0,200 ммоль) и HATU (76 мг, 0,20 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 4-метилпиперидин (0,8 мл, 6,77 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 30 мин. при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении (температура бани 50°C) и осадок очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 5-90% вода/ACN с 0,1% NH_4OH) с получением 30-1 (450 мг, 0,664 ммоль, 59%) после сублимационного высушивания чистых фракций. Аналитический способ 5, t_R=1,41 минуты, $[M+H]^+$ = 630,5.

Стадия 2. (R)-Метил-3-бензил-4-((R)-3-((S)-2-((S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)бутанамидо)-3-((трет-

бутилдиметилсилил)окси)пропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутаноат (30-2)

К раствору DE4 (449 мг, 0,785 ммоль) и 30-1 (450 мг, 0,714 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли DIPEA (0,374 мл, 2,142 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 мин. при комнатной температуре и затем добавляли раствор HATU (299 мг, 0,785 ммоль) в DMA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительные DE4 (88 мг, 0,14 ммоль) и HATU (76 мг, 0,20 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и осадок очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (осуществляя элюирование с помощью 98/2-85/15 DCM/MeOH с 0,3% триэтиламина) с получением после концентрирования чистых фракций 30-2 (760 мг, 0,642 ммоль, 90% выход) в качестве основного продукта. Аналитический способ 5, t_R=1,55 минуты, $[M+H]^+$ = 1184,1.

Стадия 3. Смесь (R)-3-бензил-4-((R)-3-((S)-2-((S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)бутанамидо)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутановой кислоты и

(R)-3-бензил-4-((R)-3-((S)-2-((S)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)бутанамидо)-3-гидроксипропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-ил)-4-оксобутановой кислоты (30-3)

К раствору 30-2 (770 мг, 0,65 ммоль) в DMA (5 мл) добавляли воду (1 мл) и THF (4 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре и затем добавляли раствор LiOH (1,300 мл, 1,300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительный LiOH (1,300 мл, 1,300 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение ночи (LCMS указывала на наличие смеси необходимого продукта, а также продукта в виде спирта, не содержащего силильную группу, R=H). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, нейтрализовали pH (pH=7) путем добавления 1 н. HCl и затем концентрировали при пониженном давлении (температуру бани поддерживали при 30°C). Осадок поглощали в 250 мл EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью воды и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 30-3 (770 мг, белое твердое вещество) в виде смеси двух продуктов (R=H и TBS, соотношение 1:1,2). Смесь применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. R=TBS, аналитический способ 2, t_R=2,41 минуты, $[M+H]^+$ = 1171,7. R=H, аналитический способ 2, t_R=1,98 минуты, $[M+H]^+$ = 1055,1.

Стадия 4. трет-Бутил-(2-((3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-7-

ил)этил)карбамат (30-4) и

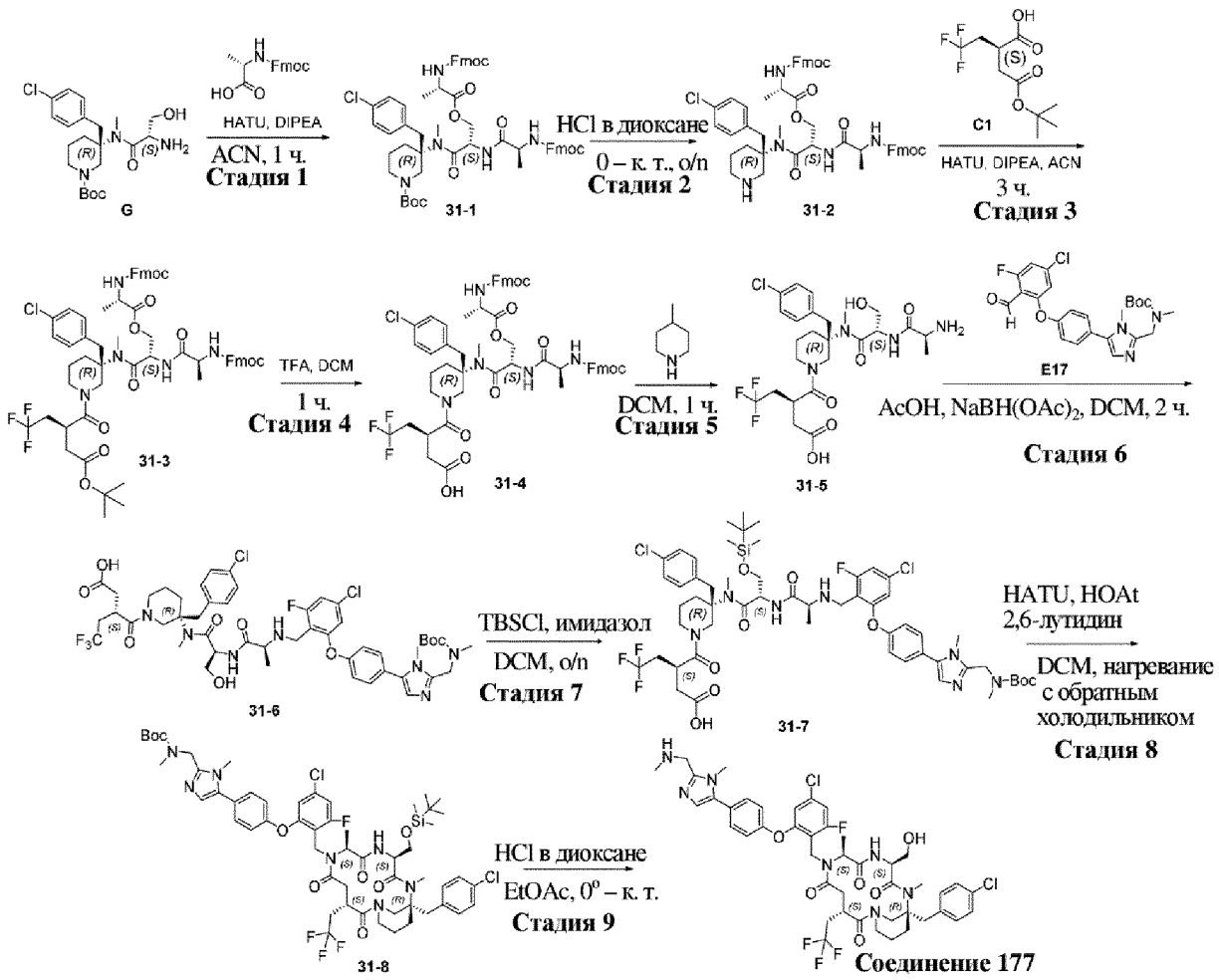
трет-бутил (2-((3R,7S,10S,13R)-3-бензил-10-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-7-ил)этил)карбамат (30-5)

В круглодонную колбу объемом 1 л, содержащую раствор смеси 30-3 (770 мг, 0,658 ммоль) в DCM (700 мл), добавляли 2,6-лутидин (2,3 мл, 19,74 ммоль), HOAt (107 мг, 0,790 ммоль) и HATU (1001 мг, 2,63 ммоль). Полученную смесь нагревали до 50°C на нагревательной бане в течение 4 ч. и затем при температуре 38°C, перемешивая, в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении и осадок разделяли между EtOAc (400 мл) и 5% водн. $NaHCO_3$ (30 мл). Органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 25 мл) и солевого раствора (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 5-60% вода/ACN с 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением 30-4 в виде белого твердого вещества (300 мг, 0,21 ммоль, выход 32%, аналитический способ 2, t_R=3,22 мин., $[M+H]^+$ = 1039,4) и 30-5 (360 мг, 0,30 ммоль, выход 45%, аналитический способ 5, t_R=1,55 мин., $[M+H]^+$ = 1153,7) в виде белого твердого вещества после сублимационного высушивания соответствующих чистых фракций.

Стадия 5. (1S,3R,7S,10S,13R)-7-(2-Аминоэтил)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 178)

В круглодонную колбу, содержащую 30-5 (350 мг, 0,304 ммоль) в безводном диоксане (6 мл) и охлажденную на ледяной бане, добавляли 4,0 н. хлорид водорода в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль). Затем ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением грязно-белого твердого вещества, которое очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с обращенной фазой (осуществляя элюирование с помощью 5-50% вода/ACN с 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением соединения 178 (200 мг, 0,181 ммоль, 59,5%), аналитический способ 3, t_R=0,94 мин., $[M+H]^+$ = 937,39.

Пример 8.47. (3S,7S,10S,13R)-6-(4-Хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон-трифторацетат (соединение 177)



Стадия 1. трет-Бутил-(R)-3-((S)-3-(((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-аланил)окси)-2-((S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (31-1)

К раствору промежуточного соединения G (291 мг, 0,588 ммоль) и Fmoc-Ala-OH (187 мг, 0,600 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли DIPEA (0,205 мл, 1,176 ммоль) при к. т., затем HATU (228 мг, 0,600 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Как только наблюдали необходимый продукт в качестве основного продукта, ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Неочищенный осадок растворяли в 300 мл EtOAc и промывали с помощью 40 мл насыщенного водн. раствора $NaHCO_3$. Отделенную органическую фазу промывали с помощью солевого раствора, высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный осадок растворяли в DCM и очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием ISCO на силикагелевой колонке на 40 г (осуществляя элюирование с помощью 10-100% EtOAc в гептане) с получением 31-1 (210 мг, 0,207 ммоль) в виде пенящегося твердого вещества. Аналитический способ 5, t_R=1,51 мин., $[M+H(-Boc)]^+$ = 971,2.

Стадия 2. (S)-2-((S)-2-((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-(((R)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-3-ил)(метил)амино)-3-оксопропил-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-аланинат (31-2)

К раствору 31-1 (210 мг, 0,207 ммоль) в безводном этилацетате (7 мл) в атмосфере

азота частями добавляли 4 М хлорид водорода в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль) при температуре 0°C. Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 1 ч. и затем при к. т. в течение ночи. Как только необходимый продукт наблюдали посредством LCMS, реакционную смесь концентрировали и полученное твердое вещество высушивали при пониженном давлении и затем подвергали сублимационному высушиванию с получением 31-2 (192,5 мг, 0,172 ммоль, выход 83%). Аналитический способ 5, t_R=1,45 минуты, $[M+H]^+$ = 912,6.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-3-((R)-3-((S)-3-(((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-аланил)окси)-2-((S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентаноат (31-3)

К раствору 31-2 (192,5 мг, 0,179 ммоль) и C1 (45,9 мг, 0,179 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли DIPEA (0,094 мл, 0,538 ммоль), затем HATU (68,2 мг, 0,179 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Как только необходимый продукт наблюдали посредством LCMS, ацетонитрил удаляли при пониженном давлении и неочищенный осадок растворяли в 200 мл EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью 30 мл 5% $NaHCO_3$, 30 мл насыщенного раствора NH_4OH. Отделенную органическую фазу промывали с помощью солевого раствора (2 x 30 мл), высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 31-3 (220 мг, 0,172 ммоль, выход 96%), который применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,54 мин., $[M+H]^+$ = 971,2. Аналитический способ 5, t_R=1,54 минуты, $[M+H]^+$ = не наблюдали из-за недостатка ионизации.

Стадия 4. (S)-3-((R)-3-((S)-3-(((((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-L-аланил)окси)-2-((S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (31-4)

К раствору 31-3 (220 мг, 0,172 ммоль) в безводном DCM (4 мл) в атмосфере азота частями добавляли TFA (1,06 мл, 13,76 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и 30 мин. и затем охлаждали до температуры 0°C, и разбавляли с помощью 20 мл DCM и 5 мл воды. Медленно добавляли раствор Na_2CO_3 (1,893 мл, 3,79 ммоль) с регулированием pH до 6,5-7. Полученную смесь экстрагировали с помощью изопропанол/DCM 15/85 (120 мл). Органические фазы высушивали с помощью Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния с получением 31-4 (220 мг, чистота 86%), который применяли на следующей стадии без очистки. Аналитический способ 5, t_R=1,00 минуты, $[M+H]^+$ = 1094,8.

Стадия 5. (S)-3-((R)-3-((S)-2-((S)-2-Аминопропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (31-5)

К раствору 31-4 (220 мг, чистота 86%) в DCM (9 мл) при к. т. по каплям добавляли 4-метилпиперидин (1 мл, 7,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение

1 ч. и затем концентрировали и разбавляли с помощью ацетонитрил/вода 50/50 (10 мл). Полученную смесь фильтровали через слой Celite®, который промывали с помощью ацетонитрил/вода. Фильтраты концентрировали и полученный осадок смешивали с 2 мл ACN и 1 M $NaHCO_3$ (1,0 мл, 1,000 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с использованием ISCO с применением колонки C18 (100 г) (осуществляя элюирование с помощью ACN/вода с 0,1% NH_4OH) с получением 31-5 (77 мг, 0,133 ммоль, выход 73%) после сублимационного высушивания в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 7, t_R=0,73 минуты, $[M+H]^+$ = 579,2.

Стадия 6. (S)-3-((R)-3-((S)-2-((S)-2-((2-(4-(2-(((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (31-6)

К раствору 31-5 (77 мг, 0,133 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли E17 (66,2 мг, 0,140 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при к. т. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (85 мг, 0,399 ммоль), затем уксусную кислоту (0,023 мл, 0,399 ммоль) и продолжали перемешивание в течение дополнительного 1 ч. при к. т. Как только LCMS показывала полное расходование исходного материала, добавляли уксусную кислоту (0,023 мл, 0,399 ммоль) и 0,1 мл воды для гашения реакции. Смесь разбавляли с помощью 100 мл смеси DCM/IPA (80/20), промывали с помощью 20 мл 5% $NaHCO_3$ и 20 мл солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с использованием ISCO с применением колонки C18 на 100 г (осуществляя элюирование с помощью 5-70% ACN в воде, 0,1% NH_4OH) с получением 31-6 (86 мг, 0,079 ммоль, выход 59,2%) после лиофилизации. Аналитический способ 5, t_R=0,88 минуты, $[M+H]^+$ = 1036,7.

Стадия 7. (S)-3-((R)-3-((S)-2-((S)-2-((2-(4-(2-(((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)амино)пропанамидо)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбонил)-5,5,5-трифторпентановая кислота (31-7)

По каплям добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (50,0 мг, 0,332 ммоль) при температуре 0°C к раствору 31-6 (86 мг, 0,083 ммоль) и имидазола (16,94 мг, 0,249 ммоль) в DCM (20 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли дополнительный имидазол (200 мг, 2,93 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (440 мг, 2,90 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 5 ч. Снова добавляли имидазол (100 мг, 1,46 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (220 мг, 1,46 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение еще 18 ч. Как только LCMS показывала полное расходование исходного материала, реакционную смесь переносили в делительную воронку объемом 500 мл и добавляли 200 мл DCM. Органическую фазу промывали с помощью воды (40 мл) и солевого раствора (40 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. **Неочищенный осадок загружали на колонку C18 (осуществляя**

элюирование с помощью 5-70% ACN/вода (5-70%) с NH_4OH). Фракции, содержащие продукт, подвергали сублимационному высушиванию с получением 31-7 (50 мг, 0,040 ммоль, выход 48,2%). Аналитический способ 2, t_R=2,53 минуты, $[M+H]^+$ = 1051,2.

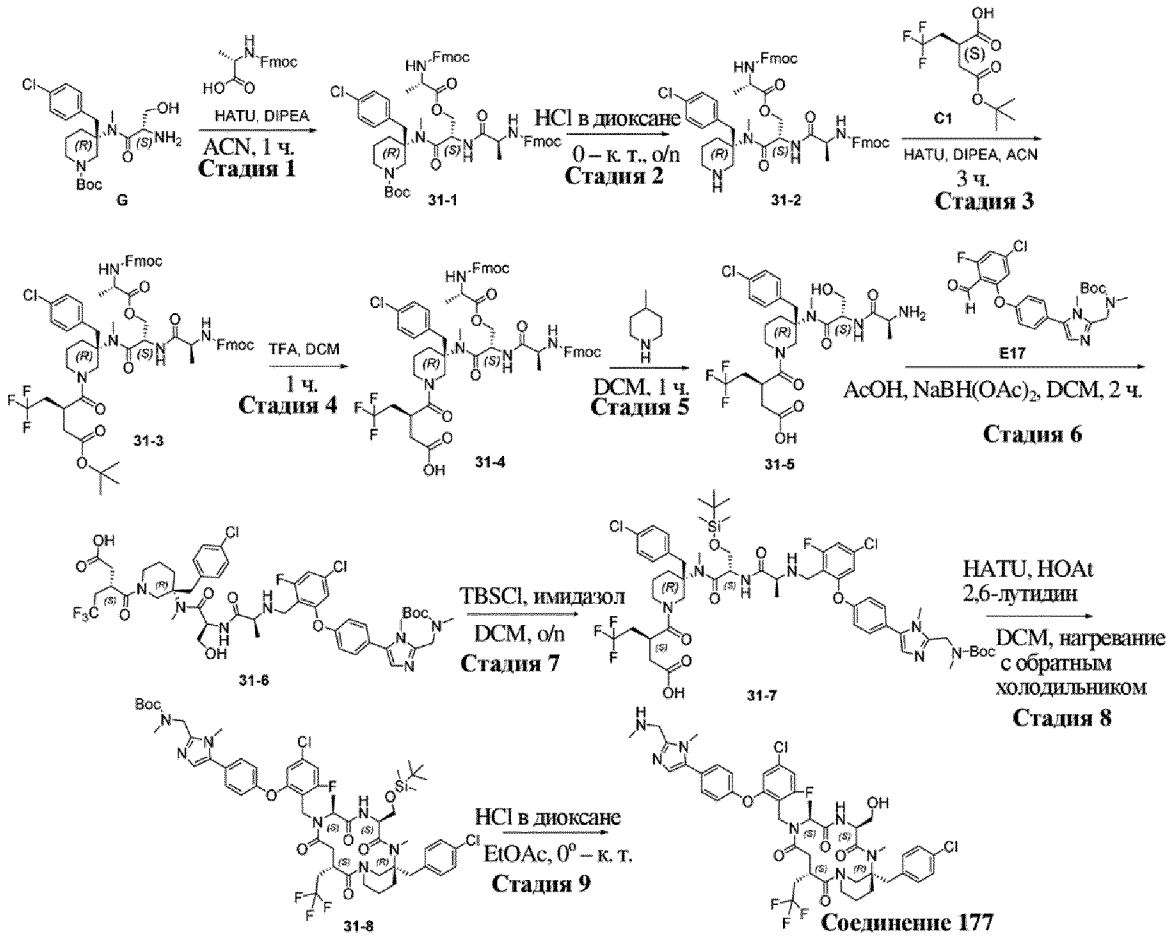
Стадия 8. трет-Бутил-((5-(4-(2-(((3S,7S,10S,13R)-10-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-13-(4-хлорбензил)-7,12-диметил-2,5,8,11-тетраоксо-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-6-ил)метил)-5-хлор-3-фторфенокси)фенил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)(метил)карбамат (31-8)

К раствору 31-7 (62 мг, 0,054 ммоль) в безводном DCM (40 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,094 мл, 0,808 ммоль) и HOAt (7,33 мг, 0,054 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 мин. и добавляли затем HATU (106 мг, 0,215 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали на нагревательной бане с температурой 46°C в течение 7 ч. Неочищенную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный осадок растворяли в 60 мл EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью 10 мл 5% раствора $NaHCO_3$ и 10 мл солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с использованием ISCO на силикагелевой колонке (осуществляя элюирование с помощью DCM:15% MeOH/DCM 0,3% TEA) с получением 31-8 (56 мг, 0,045 ммоль, выход 84%). Аналитический способ 5, t_R=1,60 минуты, $[M+H]^+$ = 1143,7.

Стадия 9. (3S,7S,10S,13R)-6-(4-Хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраон (соединение 177)

К раствору 31-8 (56 мг, 0,045 ммоль) в EtOAc (3,5 мл) добавляли 4 М хлорид водорода в диоксане (0,5 мл, 2,000 ммоль) при температуре 0°C. Охлаждающую баню удаляли и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь хранили при температуре 4°C и затем концентрировали при к. т. Осадок растворяли в ACN/вода (60/40) и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой на колонке C18 (осуществляя элюирование с помощью ACN/вода с 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, подвергали сублимационному высушиванию с получением соединения 177 (8,2 мг, 7,15 мкмоль, выход 15,72%). Аналитический способ 2, t_R=2,68 минуты, $[M+H]^+$ = 919,2.

Пример 8.47. Синтез трет-бутил-(R)-3-((S)-2-((S)-2-аминопропанамидо)-3-(дифторметокси)-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение L)



Стадия 1. **трет-Бутил-(R)-3-((S)-2-((S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-гидрокси-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (L-1)**

Во флакон, содержащий **промежуточное соединение G** (250 мг, 0,59 ммоль) и Fmoc-Ala-OH (183 мг, 0,59 ммоль), добавляли DMF (4 мл), DIPEA (0,154 мл, 0,880 ммоль), затем HATU (223 мг, 0,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь поглощали в EtOAc и промывали с помощью полунасыщенного раствора бикарбоната натрия и солевого раствора. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (осуществляя элюирование с помощью 0-100% EtOAc/гептан) с получением после высушивания чистых фракций **L-1** (364 мг, 0,51 ммоль, 86%) в виде пены.

Стадия 2. **трет-Бутил-(R)-3-((S)-2-((S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)пропанамидо)-3-(дифторметокси)-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (L-2)**

Во флакон объемом 20 мл, содержащий смесь **L-1** (364 мг, 0,506 ммоль), сульфата натрия (71,9 мг, 0,506 ммоль) и йодида меди(I) (96 мг, 0,506 ммоль), добавляли ACN (2 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 60°C и затем медленно обрабатывали с помощью раствора 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты (0,078 мл, 0,759

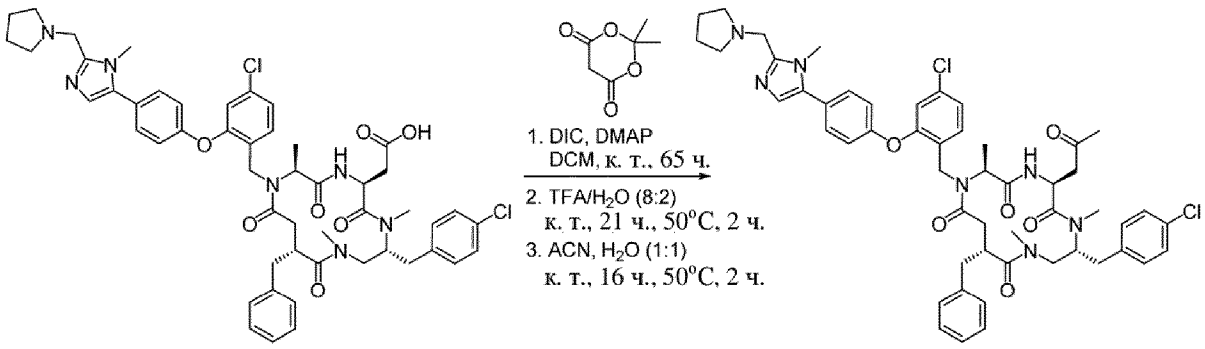
ммоль) в безводном ацетонитриле (ACN, 2 мл) в течение 45 мин. (с применением шприцевого насоса). Реакционную смесь затем перемешивали в течение 30 мин., фильтровали и промывали с помощью DCM. Затем фильтрат промывали водой (х 1), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-30% DCM/EtOAc) с получением после высушивания чистых фракций **L-2** (169 мг, 0,220 ммоль, выход 43,4%) в виде белой пены.

Стадия 3. **трет-Бутил-(R)-3-((S)-2-((S)-2-аминопропанамидо)-3-(дифторметокси)-N-метилпропанамидо)-3-(4-хлорбензил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение L)**

Во флакон, содержащий **L-2** (169 мг, 0,220 ммоль) в ACN (2 мл), добавляли 4-метилпиперидин (0,778 мл, 6,59 ммоль), охлажденный на ледяной бане. После добавления ледяную баню удаляли и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и затем концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (осуществляя элюирование с помощью 0-20% DCM/MeOH) с получением после высушивания чистых фракций **пром. соед. L** (99 мг, 0,18 ммоль, 82%) в виде пены.

ПРИМЕР 9. ПОСТМОДИФИКАЦИЯ. **В данном разделе описаны модификации, осуществляемые после циклизации линейных пептидов.**

Пример 9.1. Синтез гидрохлорида (2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-2,7,10-триметил-5-(2-оксопропил)-1,4,7,10-тетрааза-циклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона (соединение 129)



Соединение 135 **Соединение 129**

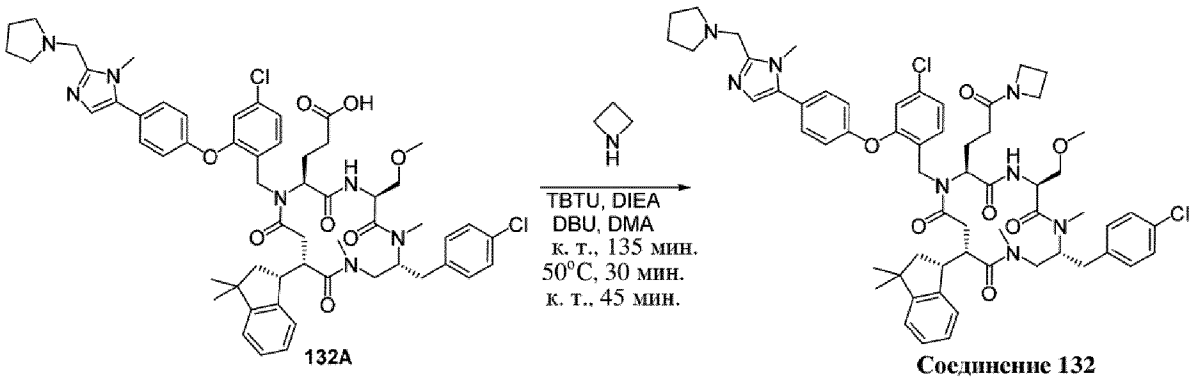
Стадия 1. К **соединению 135** (32 мг, 0,027 ммоль), растворенному в DCM (2 мл), добавляли DMAP (5,0 мг, 0,041 ммоль), 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (5,1 мг, 0,035 ммоль) и DIC (5,5 мкл, 0,035 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 45 ч. Добавляли дополнительные DMAP (0,7 мг, 5,4 мкмоль), 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (0,8 мг, 5,4 мкмоль) и DIC (0,9 мкл, 5,4 мкмоль) и продолжали перемешивание при к. т. в течение 20 ч.

Стадия 2. 80% водн. TFA (2 мл) добавляли к смеси из стадии 1. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. при к. т. и затем концентрировали до сухого состояния *in*

vacuo. Осадок растворяли в DCM (2 мл) и 80% водн. TFA (2 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. при к. т. и 2 ч. при температуре 50°C, затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*.

Стадия 3. Осадок из стадии 2 растворяли в ACN/H_2O (1:1) (4 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 и при температуре 50°C в течение 2 ч. и затем концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали. Продукт растворяли в EtOAc (40 мл) и органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 5 мл) и солевого раствора (5 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок растворяли в ACN/H_2O (1:1) (20 мл) и добавляли 0,023 M водн. HCl (5,1 мл). После лиофилизации получали гидрохлоридную соль **соединения 129** (18,4 мг, 0,017 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 9; t_R=5,15 минуты; $[M+H]^+$ = 948,4.

Пример 9.2. Синтез гидрохлорида (2S,5S,8R,12S)-2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-7,10-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона (соединение 132)



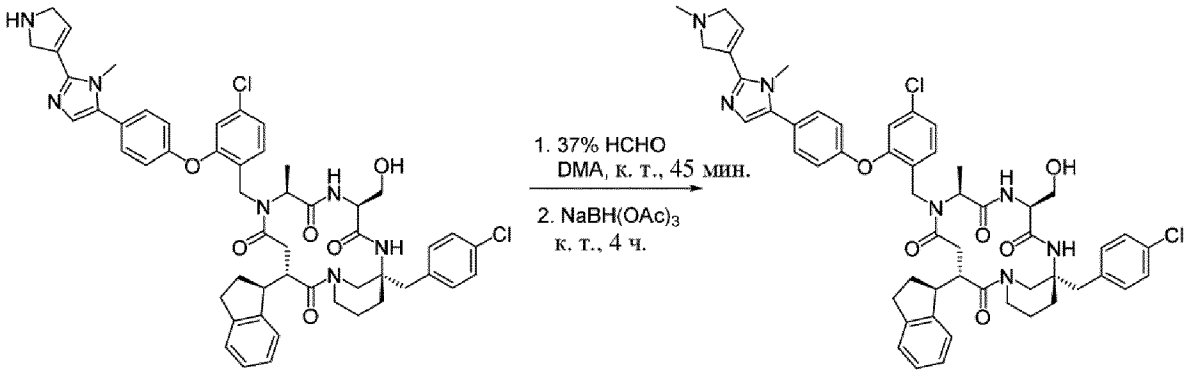
132A

Соединение 132

132A (40,6 мг, 0,032 ммоль) и TBTU (15,3 мг, 0,048 ммоль) растворяли в DMA (1,5 мл) и DIEA (0,011 мл, 0,064 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 мин. Добавляли суспензию азетидин-HCl (4,5 мг, 0,048 ммоль) в DMA (0,5 мл) и DIEA (8,3 мкл, 0,048 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 30 мин. при к. т. Добавляли дополнительные TBTU (5,03 мг, 0,016 ммоль) и DIEA (2,7 мкл, 0,016 ммоль) с последующим добавлением суспензии азетидин-HCl (1,5 мг, 0,016 ммоль) в DMA (0,1 мл) и DIEA (2,7 мкл, 0,016 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 105 мин. при к. т. и 30 мин. при температуре 50°C. Снова добавляли азетидин-HCl (4,4 мг, 0,047 ммоль) в DMA (0,5 мл) и DBU (7,1 мкл, 0,047 ммоль) при к. т. и продолжали перемешивание в течение 45 мин. при к. т. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (1 мл) и H_2O и продукт выделяли посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,1% TFA в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали.

Продукт растворяли в EtOAc (50 мл) и органическую фазу промывали с помощью 5% водн. $NaHCO_3$ (2 x 5 мл) и солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали до сухого состояния *in vacuo*. Осадок растворяли в ACN/H_2O (1:1) (20 мл) и добавляли 0,016 М водн. HCl (5,1 мл). После лиофилизации получали гидрохлоридную соль **соединения 132** (14 мг, 0,011 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 9; t_R=5,29 минуты; $[M+H]^+$ = 1087,5.

Пример 9.2. Синтез гидрохлорида (3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(1-метил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона (соединение 77)



77A **Соединение 77**

К **77A**, растворенному в DMA (2 мл), добавляли 37% раствор формальдегида (0,019 мл, 0,261 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. при к. т. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ и продолжали перемешивание при к. т. в течение 2 ч. 30 мин. Добавляли дополнительный 37% раствор формальдегида (6,5 мкл, 0,087 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Снова добавляли $NaBH(OAc)_3$ и продолжали перемешивание при к. т. в течение 80 мин. Реакционную смесь гасили с помощью H_2O (2 мл) и продукт выделяли посредством препаративной HPLC с обращенной фазой (элюент A: 0,01 М HCl в H_2O; элюент B: ACN). Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением **соединения 77** (30 мг, 0,030 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества. Аналитический способ 14; t_R=4,48 минуты; $[M+H]^+$ = 958,4.

Пример 10. Анализ связывания лиганда PCSK9

Связывание PCSK9 соединениями по настоящему изобретению измеряли с применением анализа переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET). С помощью данного анализа переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) измеряют способность соединения по настоящему изобретению препятствовать связыванию PCSK9 человека с LDLR человека, предусматривая измерения как удельной активности (IC_{50}), так и эффективности (A_{max}).

Материалы

PCSK9 человека

PCSK9 человека с Alexa Fluor 647

Внеклеточный домен LDLR человека-криптат европия

Proxi plate - малообъемный планшет для анализа (PerkinElmer №6008280)

Планшет с V-образным дном от Greiner (Greiner BioOne №781280)

Буфер для анализа

20 мМ HEPES, pH 7,5

150 мМ NaCl

1 мМ $CaCl_2$

0,01% об./об. Tween20

0,01% вес/об. BSA

Мастер-планшет для соединений получали в планшете с V-образным дном от Greiner путем разбавления соединения по настоящему изобретению в диметилсульфоксиде до надлежащей концентрации для необходимой верхней концентрации, основанной на необходимой конечной концентрации: для конечной концентрации 30 мкМ концентрация в мастер-планшете составляет 1,5 мМ (68 мкл DMSO+12 мкл 10 мМ соединения по настоящему изобретению), для конечной концентрации 10 мкМ концентрация в мастер-планшете составляет 0,5 мМ (76 мкл DMSO+4 мкл 10 мМ соединения по настоящему изобретению), для конечной концентрации 3 мкМ в мастер-планшете концентрация составляет 150 мкМ (69 мкл DMSO+1 мкл 10 мМ соединения по настоящему изобретению). Такие растворы вносили пипеткой в столбцы 1 и 11 планшета для соединений. Трехкратные последовательные разведения в столбцах 2-10 и 12-20 планшета для соединений получали путем переноса 10 мкл в 20 мкл DMSO. Столбцы 21 и 22 планшета для соединений представляли собой отрицательные контроли, содержащие только DMSO.

Промежуточный планшет получали в планшете с V-образным дном Greiner путем переноса 8 мкл из каждой лунки мастер-планшета в соответствующую лунку, содержащую 92 мкл буфера для анализа, и тщательного смешивания.

Для анализа применяли Proxi plate - малообъемный планшет для анализа. Во все лунки планшета добавляли 10 мкл 16 нМ PCSK9 человека с Alexa Fluor 647, затем 5 мкл из промежуточного планшета. Для лунок с положительным контролем в столбцы 23 и 24 планшета добавляли 5 мкл немеченного PCSK9 человека с концентрацией 4 мкМ в буфере для анализа, содержащем 8% DMSO. После 30 минут инкубации добавляли 5 мкл 4 нМ внеклеточного домена LDLR человека-криптата европия и смесь инкубировали в течение дополнительных 2 часов.

Сигнал TR-FRET измеряли на приборе EnVision или PheraStar с задержкой 60 мс, длиной волны возбуждения 330 нм и длиной волны испускания 665 нм (FRET), и длиной волны возбуждения 330 нм и 615 нм (европий). Для расчетов применяли соотношение FRET (FRET/европий).

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Не наблюдали ингибирования (0%) в лунках, содержащих DMSO (контроль), в столбцах 21 и 22 планшета для соединений. Наблюдали полное ингибирование (100%) в лунках, содержащих 1 мкМ PCSK9 человека (контроль), в столбцах 23 и 24 планшета. Данные выражены в виде процента ингибирования: (значение - 0%)/(100% - 0%).

Таблица 34. Активность циклических полипептидов по настоящему изобретению в отношении PCSK9 в Fret-анализе PCSK9.

№ Соед.	IC_{50} по FRET-анализу PCSK9 (мкМ)	Макс. % ингибирования
1	0,000562	103,2
2	0,000847	112,5
3	0,000452	113,9
4	0,000558	106,4
5	0,000400	101,9
6	0,000956	119,9
7	0,000401	107,3
8	0,000465	104,7
9	0,000220	111,3
10	0,000152	115,5
11	0,000351	110,0
12	0,000152	112,8
13	0,000549	112,1
14	0,000632	102,7
15	0,000342	119,0
16	0,000529	97,5
17	0,000327	102,6
18	0,000549	104,5
19	0,000450	105,3
20	0,000187	117,5
21	0,000470	107,0
22	0,000159	101,9

№ Соед.	IC_{50} по FRET-анализу PCSK9 (мкМ)	Макс. % ингибирования
23	0,000463	109,3
24	0,000277	115,7
25	0,000438	100,8
26	0,000480	98,3
27	0,000627	111,0
28	0,000612	114,2
29	0,000970	119,8
30	0,000819	106,2
31	0,001104	98,3
32	0,000447	105,8
33	0,001054	113,0
34	0,000509	101,6
35	0,000914	105,0
36	0,000584	104,5
37	0,000445	112,0
38	0,000715	106,4
39	0,000383	113,2
40	0,000600	107,8
41	0,000556	105,9
42	0,000596	108,3
43	0,000405	110,0
44	0,001184	105,2

№ Соед.	IC_{50} по FRET-анализу PCSK9 (мкМ)	Макс. % ингибирования
45	0,000816	103,7
46	0,000568	112,3
47	0,000820	97,0
48	0,000596	102,8
49	0,000631	102,2
50	0,000510	108,7
51	0,001115	101,3
52	0,000610	112,5
53	0,000700	107,4
54	0,000624	109,4
55	0,000742	96,0
56	0,000425	101,7
57	0,000763	115,6
58	0,000367	106,6
59	0,000572	103,6
60	0,000476	106,6
61	0,000623	109,3
62	0,000963	110,7
63	0,000851	117,9
64	0,001161	99,7
65	0,000621	109,2
66	0,000673	104,2
67	0,000334	104,2
68	0,001618	95,0

№ Соед.	IC_{50} по FRET-анализу PCSK9 (мкМ)	Макс. % ингибирования
69	0,000781	70,1
70	0,001478	110,7
71	0,000754	102,6
72	0,000837	100,1
73	0,001362	95,0
74	0,001733	99,1
75	0,000758	113,3
76	0,000810	101,7
77	0,000979	71,9
78	0,000859	99,2
79	0,000819	108,3
80	0,000624	106,6
81	0,000950	105,6
82	0,000370	108,5
83	0,000347	112,4
84	0,001679	101,9
85	0,001408	101,7
86	0,000941	99,4
87	0,000580	111,7
88	0,003163	99,0
89	0,001508	104,5
90	0,001711	99,2
91	0,001834	104,8
92	0,002372	104,1

№ Соед.	IC_{50} по FRET-анализу PCSK9 (мкМ)	Макс. % ингибирования
93	0,001395	103,0
94	0,000978	107,7
95	0,001880	102,5
96	0,002215	96,3
97	0,002083	91,2
98	0,002406	108,6
99	0,002861	116,6
100	0,002359	95,5
101	0,001943	98,3
102	0,001380	100,8
103	0,002075	98,4
104	0,001837	69,1
105	0,006122	97,0
106	0,008521	105,1
107	0,007834	105,6
108	0,009323	104,6
109	0,011150	82,0
110	0,010157	102,2
111	0,011402	102,4
112	0,013515	98,8
113	0,021584	102,5
114	0,021412	95,9
115	0,024971	99,0
116	0,019724	104,9

№ Соед.	IC_{50} по FRET-анализу PCSK9 (мкМ)	Макс. % ингибирования
117	0,035134	98,9
118	0,059598	95,2
119	0,031317	94,0
120	0,061156	102,4
121	0,091485	92,9
122	0,094331	96,9
123	0,346011	84,4
124	0,102446	96,8
125	0,102587	92,2
126	0,612336	100,1
127	0,138173	94,3
128	0,250492	89,8
129	0,204711	87,3
130	0,878852	99,3
131	0,281120	91,9
132	0,231350	100,3
133	1,492230	76,9
134	0,490074	93,6
135	0,630564	91,3
136	0,00026	113,0
137	0,00030	113,0
138	0,00018	114,0
139	0,00015	113,0
140	0,00145	109,6

№ Соед.	IC_{50} по FRET-анализу PCSK9 (мкМ)	Макс. % ингибирования
141	0,00178	112,3
142	0,00091	111,1
143	0,00128	113,6
144	0,00396	113,1
145	0,00095	112,3
146	0,00057	111,4
147	0,00072	110,6
148	0,00109	111,9
149	0,00075	111,4
150	0,00085	105,4
151	0,00569	107,5
152	0,00329	103,4
153	0,00093	100,4
154	0,00071	104,6
155	0,00095	101,4
156	0,00921	100,8
157	0,00118	104,7
158	0,00096	110,3
159	0,00125	114,0
160	0,00163	113,8
161	0,00033	115,5
162	0,00130	114,4
163	0,00121	111,6
164	0,00090	109,6

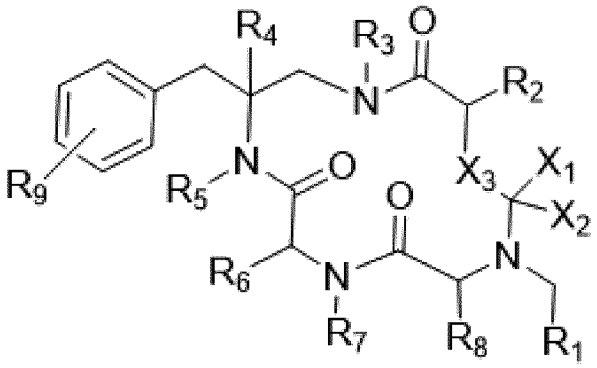
№ Соед.	IC_{50} по FRET-анализу PCSK9 (мкМ)	Макс. % ингибирования
165	0,00093	113,3
166	0,00074	98,1
167	0,00090	108,6
168	0,00081	114,9
169	0,00085	113,1
170	0,00073	115,0
171	0,00103	107,8
172	0,00057	104,8
173	0,00137	107,7
174	0,00220	110,7
175	0,00256	114,7
176	0,07631	86,3
177	0,05268	108,8
178	0,00266	104,3

Эквиваленты

Специалистам в данной области будут понятны многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в данном документе, или же путем проведения всего лишь обычных экспериментов они смогут установить такие эквиваленты. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом нижеследующей формулы изобретения.

ИЗМЕНЁННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ, ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



(I),

где

каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O);

X_3 представляет собой -CH_2-, если каждый из X_1 и X_2 независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O), или X_3 представляет собой -O-, -NH- или -N(C_1-C_6)алкил-, если X_1 и X_2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =(O);

R_1 представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил замещены -OR_{10} или -$NR_{21}R_{10}$ и необязательно замещены одним или несколькими R_{11};

R_2 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_2-C_6)алкенил, (C_1-C_6)галогеналкил, -$NR_{12}R_{13}$, (C_3-C_7)карбоциклил,

(C_3-C_7)циклоалкенил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_{18}, и карбоциклил, (C_3-C_7)циклоалкенил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{19};

R_3 представляет собой H, D, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси или

(C_1-C_6)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_{14};

R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил; или

R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый из R_5 и R_7 независимо представляет собой H, D, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил,

(C_1-C_6)галогеналкокси или (C_1-C_6)гидроксиалкил, где (C_1-C_6)алкил необязательно замещен одним или несколькими D;

R_6 представляет собой (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-

C_6)галогеналкокси или

(C_1-C_6)гидроксиалкил, где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкокси, -C(O)(C_1-C_6)алкила, -C(O)OH и -C(O)O(C_1-C_6)алкила;

R_8 представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или (C_1-C_6)галогеналкил, где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_3-C_7)карбоциклила, 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, -$NR_{16}R_{17}$ и

-$C(O)NR_{16}R_{17}$;

R_9 представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN;

R_{10} представляет собой (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{22};

каждый R_{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый R_{14} в каждом случае независимо представляет собой D, $NR_{15}R_{15'}$, (C_3-C_7)карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил и гетероциклил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила и

(C_1-C_6)галогеналкокси;

каждый из R_{15} и $R_{15'}$ независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый из R_{16} и R_{17} независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, или

R_{16} и R_{17} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклильное кольцо, необязательно содержащее 1-2 дополнительных гетероатома, выбранные из N, O и S;

каждый R_{18} в каждом случае независимо представляет собой (C_3-C_7)карбоциклил, 5-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{20};

каждый R_{19} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH или CN; или

два R_{19} вместе, если они находятся при смежных атомах, образуют (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-

C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH и CN;

каждый R_{20} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, оксо, -OH или CN; или

если R_{18} представляет собой карбоциклил или гетероциклил, два R_{20}, если они присоединены к одному и тому же атому углерода, вместе образуют =(O);

R_{21} представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

каждый R_{22} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, CN, (C_6-C_{10})арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими R_{23};

каждый R_{23} в каждом случае независимо представляет собой галоген, (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкокси,

(C_1-C_6)галогеналкил, (C_1-C_6)галогеналкокси, $-CH_2(OCH_2CH_2)_{1-3}OCH_2CH_3$, -OH, CN или 4-7-членный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила, (C_1-C_6)галогеналкокси, -OH,

$-C(O)R_{24}R_{25}$, $-NR_{24}C(O)R_{25}$, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6)алкила и $-N((C_1$-C_6)алкил)$_2$, и алкил необязательно замещен $-NR_{24}R_{25}$ или 4-7-членным гетероциклилом, содержащим 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)галогеналкила,

(C_1-C_6)галогеналкокси, -OH, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_6)алкила и $-N((C_1$-C_6)алкил)$_2$; и

каждый из R_{24} и R_{25} независимо представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или (C_3-C_7)карбоциклил, необязательно замещенный одним - двумя (C_1-C_6)алкилами;

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер, N-оксид или таутомер.

2. Соединение по п. 1, где R_4 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R_4 представляет собой H.

4. Соединение по п. 1, где R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S.

5. Соединение по п. 4, где R_3 и R_4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R_5 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R_5 представляет собой (C_1-C_6)алкил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R_7 представляет собой H или (C_1-C_6)алкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R_7 представляет собой (C_1-C_6)алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где R_9 представляет собой галоген.

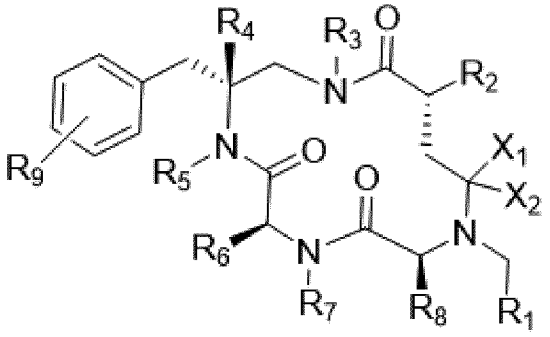
11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R_9 представляет собой хлор.

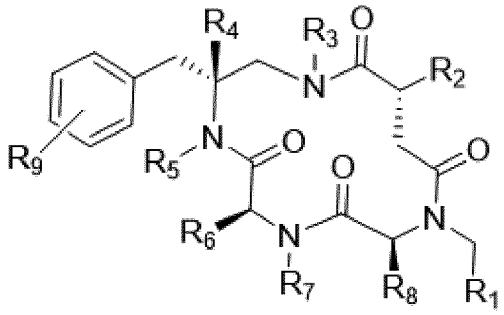
12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R_8 представляет собой (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_3-C_7)карбоциклила, 4-7-членного гетероциклила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S,

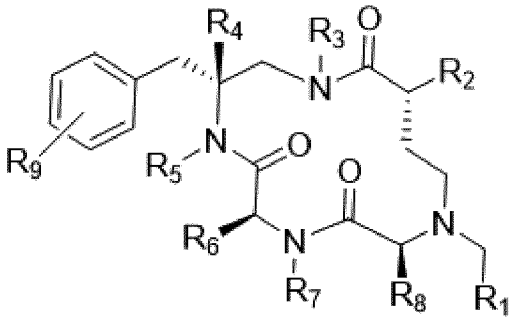
$-NR_{16}R_{17}$ и $-C(O)NR_{16}R_{17}$.

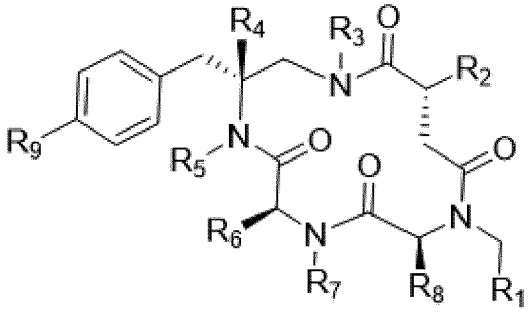
13. Соединение по любому из пп. 1-12, где R_8 представляет собой (C_1-C_6)алкил.

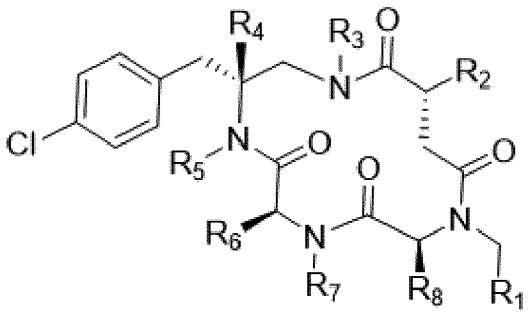
14. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (Ia), формулой (Ib), формулой (Ic), формулой (Id), формулой (Ie), формулой (If), формулой (Ig), формулой (Ih) или формулой (Ii):

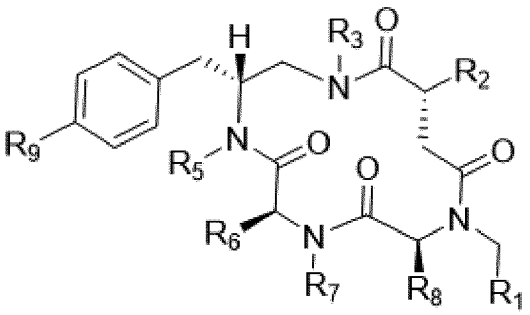

(Ia),

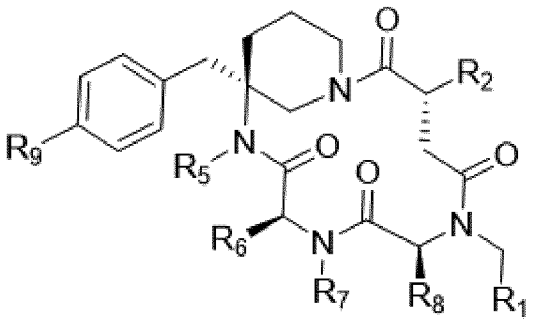

(Ib),

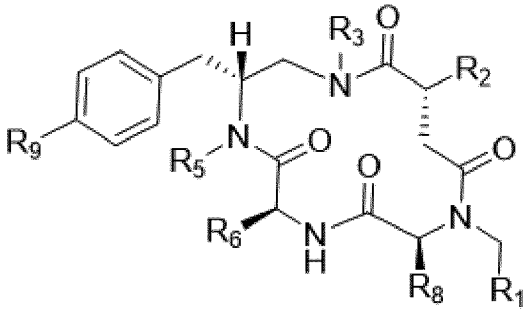

(Ic),


(Id),

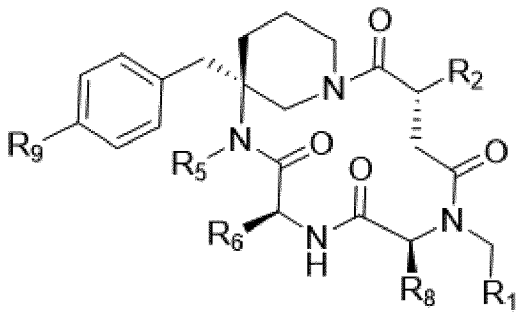

(Ie),


(If),


(Ig),


(Ih)

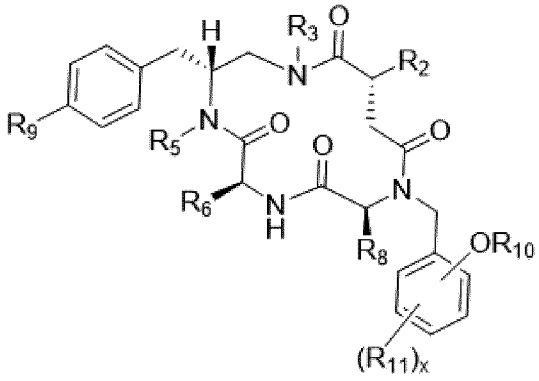
или

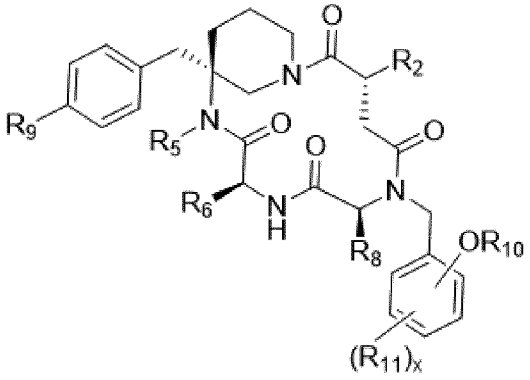

(Ii).

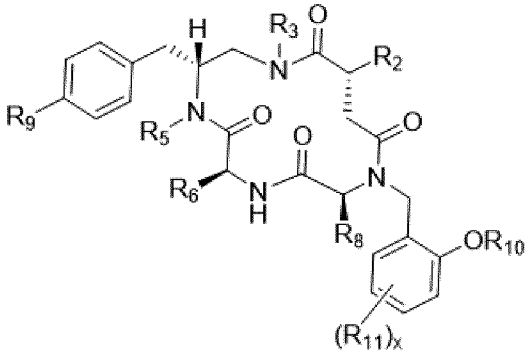
15. Соединение по любому из пп. 1-14, где R_1 представляет собой фенил, замещенный $-OR_{10}$ и необязательно замещенный одним - тремя R_{11}.

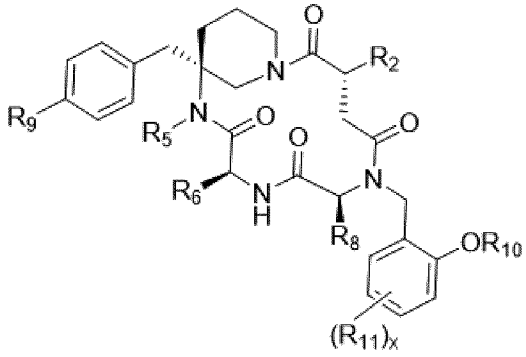
16. Соединение по любому из пп. 1-14, где R_1 представляет собой пиридинил, замещенный $-OR_{10}$ и необязательно замещенный одним - тремя R_{11}.

17. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (Ij), формулой (Ik), формулой (Im) или формулой (Io):


(Ij),


(Ik),


(Im) или


(Io),

где x равняется 0, 1 или 2.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, где R_{10} представляет собой фенил, замещенный одним - тремя R_{22}.

19. Соединение по любому из пп. 1-17, где R_{10} представляет собой пиридинил, замещенный одним - тремя R_{22}.

20. Соединение по п. 1, выбранное из

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)феноксибензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

2-(((3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксида;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((циклобутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(4-((диметиламино)метил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((R)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-5-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-((5-хлор-3-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)пиридин-2-ил)метил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(пиридин-3-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(пиридин-3-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-3-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-этил-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-(азетидин-1-илметил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-((5-хлор-3-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)пиридин-2-ил)метил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((дифторметокси)метил)-7-метил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((5-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3*S*,7*S*,10*S*,13*R*)-6-(4-хлор-2-((5-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)пиридин-2-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-(азетидин-1-илметил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(2,6-дифторбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(оксазол-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(5-метил-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-1-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-((E)-бут-2-ен-1-ил)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-

метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)-3-фторфенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((циклобутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(морфолинометил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(пиридин-3-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,3,4-трифторбензил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-пропил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-

имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-5-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-6-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(5-((диметиламино)метил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(2,2-дифторэтил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,4,6,9,12-пентаазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,4,6,9,12-пентаазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((4-гидроксипиперидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(4-(трифторметил)бензил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-этил-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((S)-1-гидроксиэтил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

2-(((3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-2,5,8,11-

тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)пиридин-1-оксида;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-3-изопропил-7-метил-1,4,6,9,12-пентаазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((R)-1-(диметиламино)этил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-(((S)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-6-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-фторбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-6-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-5-фторбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-13-(4-хлорбензил)-6-(2,4-дифтор-6-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(1-метил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-4-окса-

1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(3-(трифторметил)бензил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-12-((1R,3S)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-((5-хлор-3-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)пиридин-2-ил)метил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)-2-фторфенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-этил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-6-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-(трифторметил)бензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-

ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(метоксиметил)-2,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-12-((1R,3S)-3-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((R)-1-гидроксиэтил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-13-(4-хлорбензил)-6-(2,4-дихлор-6-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-3,7,12-триметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3*S*,10*S*,13*R*)-6-(5-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-12-((R)-7-метокси-2,3-

дигидробензофуран-3-ил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((2-(2-этоксиэтокси)этокси)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,4,6,9,12-пентаазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-7-(2-фторэтил)-10-(метоксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(3,5-дифтор-4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-12-((R)-1-фенилэтил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((S)-1-гидроксиэтил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-7-метокси-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-5-(метоксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12R)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-этил-5-(гидроксиметил)-2,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-10-(3,3-дифторпропил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-2,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(метоксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-2,7-диметил-10-((1-метилциклопропил)метил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-10-(3-(диметиламино)пропил)-5-(метоксиметил)-2,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(3,5-дифтор-4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-5-(метоксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8S,12S)-8-(4-хлорбензил)-12-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-этилбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-8-(4-хлорбензил)-12-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-этилбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,8,11-триона;

(2S,5R,8R,12S)-8-(4-хлорбензил)-12-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-этилбензил)-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(3R,7S,10R,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3*S*,10*S*,13*R*)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)-6-(4-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)фенокси)-2-фторбензил)-10-(гидроксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-6-(4-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-2-фторбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(2S,5S,8R,12R)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-этил-5-(гидроксиметил)-2,7-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-7,10-диметил-2-(2-морфолиноэтил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S)-N-((3R,8S,11R)-3-бензил-11-(4-хлорбензил)-10-метил-2,5,9-триоксо-6-окса-1,10-диазабицикло[9.3.1]пентадекан-8-ил)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамида;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-7,10-диметил-2-(3-морфолинопропил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-

3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12R)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-этил-5-(гидроксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-2,7,10-триметил-5-(2-оксопропил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S)-N-((3S,8R,11R)-8-бензил-11-(4-хлорбензил)-10-метил-2,6,9-триоксо-5-окса-1,10-диазабицикло[9.3.1]пентадекан-3-ил)-2-((4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)амино)пропанамида;

(2S,5S,8R,12S)-1-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-7,10-диметил-2-(4-морфолинобутил)-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(2S,5S,8R,12S)-2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-((R)-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-5-(метоксиметил)-7,10-диметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-3-изопропил-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(2S,5S,8R,12R)-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-12-(диметиламино)-5-(метоксиметил)-2,7,10-триметил-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-3,6,11,14-тетраона;

2-((2S,5S,8R,12R)-12-бензил-1-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-(пирролидин-1-илметил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-8-(4-хлорбензил)-2,7,10-триметил-3,6,11,14-тетраоксо-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекан-5-ил)уксусной кислоты;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((циклобутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-

ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-циклобутил-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-((1-метилциклопропил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(2,2-дифторпропил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((этил(1-метилциклопропил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((циклобутиламино)метил)-1-метил-1H-

имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклобутилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-4-окса-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-(азетидин-1-илметил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(2,2-дифторпропил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((циклобутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7-метил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлорбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(циклопропилметил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-(аминометил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

2-(((3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-2,5,8,11-тетраоксо-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-3-ил)метил)-6-метилпиридин-1-оксида;

(3S,7S,10S,13R)-6-(2-(4-(2-((трет-бутил(метил)амино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-4-хлор-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-(3,3-дифторциклобутил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-((дифторметокси)метил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7R,10S,13R)-6-(4-хлор-2-((6-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-

(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона; и

(3R,7S,10S,13R)-7-(2-аминоэтил)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер, N-оксид или таутомер.

21. Соединение по п. 1, выбранное из

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(пиридин-2-илметил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-3-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7-метил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3R,7S,10S,13R)-3-бензил-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-(4-(2-((диметиламино)метил)-1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенокси)-6-фторбензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(метоксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона; и

(3S,7S,10S,13R)-6-(4-хлор-2-фтор-6-(4-(1-метил-2-((метиламино)метил)-1H-имидазол-5-ил)фенокси)бензил)-13-(4-хлорбензил)-10-(гидроксиметил)-7,12-диметил-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,6,9,12-тетраазабицикло[11.3.1]гептадекан-2,5,8,11-тетраона;

или его фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер, N-оксид или таутомер.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые носитель или вспомогательное вещество.

23. Фармацевтическая композиция по п. 22, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

24. Фармацевтическая композиция по п. 22 или п. 23 для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9.

25. Способ модулирования PCSK9, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли.

26. Способ ингибирования PCSK9, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Способ ингибирования активности PCSK9, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Способ по п. 28, где указанные заболевание или нарушение, опосредованные PCSK9, выбраны из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов и ксантомы.

30. Способ обеспечения снижения уровня LDL-C у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту с обеспечением таким образом снижения содержания LDL-C у пациента.

31. Способ по любому из пп. 25-30, где введение осуществляют перорально, парентерально, подкожно, посредством инъекции или посредством инфузии.

32. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9.

33. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованных PCSK9, которые выбраны из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов и ксантомы.

34. Применение соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или

нарушения, опосредованных PCSK9.

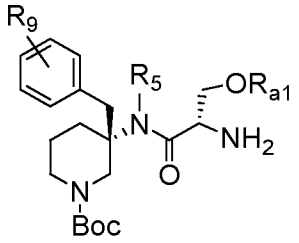
35. Применение по п. 34, где указанные заболевание или нарушение, опосредованные PCSK9, выбраны из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов и ксантомы.

36. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с ингибированием активности PCSK9.

37. Применение соединения по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении заболевания, ассоциированного с ингибированием активности PCSK9.

38. Применение по п. 37, где указанное заболевание, ассоциированное с ингибированием активности PCSK9, выбрано из гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, гипертриглицеридемии, ситостеролемии, атеросклероза, артериосклероза, коронарной болезни сердца, заболевания периферических сосудов, воспаления сосудов и ксантомы.

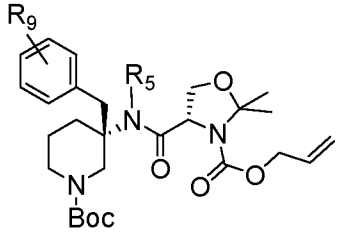
39. Способ изготовления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера,



(II),

где каждый из R_{a1} и R_5 независимо представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), включающий:

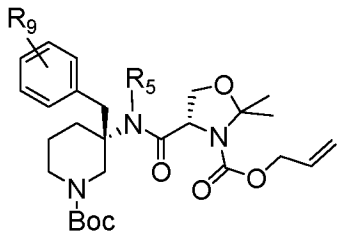
(g) алкилирование соединения формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера,



(IIa),

где R_5 представляет собой H, и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I),

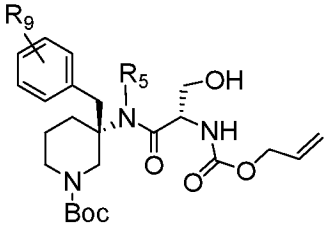
с помощью алкилгалогенида и основания в растворителе и при низкой температуре с получением соединения формулы (IIb),



(IIb),

где R_5 представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера,

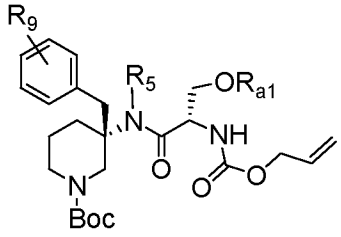
(h) осуществление реакции соединения формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера с кислотой в растворителе, затем с Boc_2O и основанием с образованием соединения формулы (IIc),



(IIc),

где R_5 представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера;

(i) алкилирование соединения формулы (IIc) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера с помощью алкилирующего средства в растворителе и необязательно с оксидом металла с получением соединения формулы (IId),



(IId),

где каждый из R_{a1} и R_5 независимо представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера; и

(d) дезаллилирование соединения формулы (IId) с помощью палладиевого катализатора и *N, N*-диметилтриметилсилиламина в растворителе с получением соединения формулы (II).

40. Способ по п. 39, где растворитель на стадии (a) представляет собой DMF.

41. Способ по п. 39 или п. 40, где температура на стадии (a) составляет приблизительно 0°C.

42. Способ по любому из пп. 39-41, где кислота на стадии (b) представляет собой

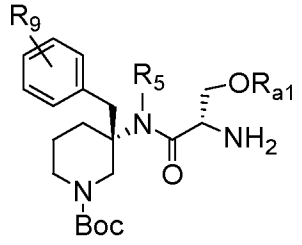
трифторуксусную кислоту (TFA).

43. Способ по любому из пп. 39-42, где на стадии (c) применяют оксид металла.

44. Способ по п. 43, где оксид металла представляет собой оксид серебра(I) (Ag_2O).

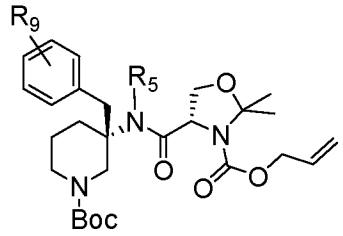
45. Способ по любому из пп. 39-44, где палладиевый катализатор на стадии (d) представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий(0).

46. Способ изготовления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемых соли, гидрата, сольвата, стереоизомера, N-оксида или таутомера,



(II),

где R_{a1} представляет собой H, R_5 представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), включающий осуществление реакции соединения формулы (IIb),



(IIb),

где R_5 представляет собой (C_1-C_6алкил), и R_9 является таким, как определено выше для формулы (I), с палладиевым катализатором и *N, N*-диметилтриметилсилиламином в растворителе с получением соединения формулы (II).

47. Способ по п. 46, где растворитель представляет собой дихлорметан.

48. Способ по п. 46 или п. 47, где палладиевый катализатор представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий(0).

По доверенности