(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202192268 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.13

(22) Дата подачи заявки
2020.03.20

(51) Int. Cl. ***A61P 31/18*** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/06 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

(54) МОСТИКОВЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБАМОИЛПИРИДОНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

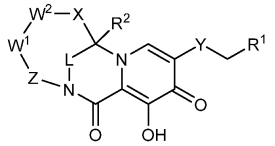
(31) **62/822,703; 62/948,697**
(32) **2019.03.22; 2019.12.16**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/023819**
(87) **WO 2020/197991 2020.10.01**

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

(72) Изобретатель:
Чу Хан, Гонсалес Буэнростро Ана С., Го Хунъянь, Хань Сяочунь, Цзян Лань, Ли Цзяо, Митчелл Майкл Л., Пён Хён-Чон, Шрёдер Скотт Д., Шварцвальдер Грегг М., Шапиро Натан Д., Шивакумар Девлина М., У Цяоинь, Ян Хун, Чжан Дженнифер Р. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Раскрыты соединения для применения в лечении или профилактике инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Указанные соединения имеют следующую формулу (I):



включая их стереоизомеры и фармацевтически приемлемые соли, где R^1, R^2, L, W^1, W^2, X, Y и Z имеют значения, определенные в настоящем описании. Также раскрыты способы, связанные с получением и применением таких соединений, а также фармацевтические композиции, содержащие такие соединения.

202192268 A1

202192268 A1

МОСТИКОВЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБАМОИЛПИРИДОНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/822,703, поданной 22 марта 2019 года, и предварительной заявке США № 62/948,697, поданной 16 декабря 2019 года, обе заявки полностью включены в настоящий документ для всех целей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Область техники

[0002] В настоящем описании раскрыты соединения, композиции и способы, которые могут быть применены для лечения или профилактики инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). В частности, раскрыты новые мостиковые трициклические карбамоилпиридоновые соединения и способы их получения и применение в качестве терапевтических или профилактических агентов.

Описание уровня техники

[0003] Инфекция вируса иммунодефицита человека и связанные с ней заболевания представляют важнейшую проблему здравоохранения во всем мире. Вирус иммунодефицита человека кодирует три фермента, которые необходимы для репликации вируса: обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. Несмотря на то, что лекарственные средства, нацеленные на обратную транскриптазу и протеазу, широко применяются и показали свою эффективность, в частности при использовании в комбинации, токсичность и появление устойчивых штаммов могут ограничивать их пригодность для применения (Palella, *et al. N. Engl. J Med.* (1998) 338:853–860; Richman,

D. D. *Nature* (2001) 410:995–1001). Соответственно, существует потребность в новых агентах, которые ингибируют репликацию ВИЧ.

[0004] Целью антиретровирусной терапии является обеспечение подавления вируса у ВИЧ-инфицированного пациента. Согласно современным руководствам по лечению, опубликованным Министерством здравоохранения и социальных служб США (United States Department of Health and Human Services), достижение подавления вируса требует применения комбинированной терапии, то есть нескольких лекарственных средств из по меньшей мере двух или более классов лекарственных средств. (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Доступно по адресу http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. по состоянию на 12 февраля 2019 г.). Кроме того, решения, касающиеся лечения ВИЧ-инфицированных пациентов, усложняются в случаях, когда пациенту требуется лечение других патологических состояний (тот же источник, раздел F-8). Поскольку стандарты лечения предусматривают необходимость применения нескольких различных лекарственных средств для подавления ВИЧ, а также лечения других состояний, которые может претерпевать пациент, возможное взаимодействие лекарственных средств является критерием для выбора схемы лечения. В связи с этим существует потребность в антиретровирусной терапии, обеспечивающей сниженную вероятность взаимодействий лекарственных средств.

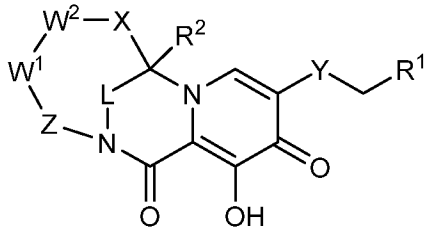
[0005] Кроме того, известно, что ВИЧ мутирует в организме инфицированных субъектов (Tang et al., *Drugs* (2012) 72 (9) e1-e25). Вследствие склонности ВИЧ к мутации существует потребность в лекарственных средствах против ВИЧ, которые были бы эффективными против ряда известных вариантов ВИЧ (Hurt et al., *HIV/AIDS CID* (2014) 58, 423-431).

[0006] Для некоторых пациентов, например, тех, кто имеет затрудненный или ограниченный доступ к медицинской помощи, соблюдение ежедневного перорального лечения или профилактических схем может быть сложной задачей. Лекарственные средства, которые обладают благоприятными фармацевтическими свойствами (например, улучшенной активностью, фармакокинетикой длительного действия, низкой растворимостью, низким клиренсом и/или другими свойствами), могут быть введены менее часто и обеспечивают лучшее соблюдение пациентом режима лечения. Такие улучшения, в свою очередь, могут оптимизировать воздействие лекарственных средств и ограничить появление лекарственной устойчивости.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0007] Настоящее описание относится к новым соединениям, обладающим противовирусной активностью, и их фармацевтически приемлемым солям. В некоторых вариантах реализации указанные соединения могут быть применены для лечения инфекций ВИЧ, для ингибирования активности интегразы ВИЧ и/или для подавления репликации ВИЧ. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем описании, могут быть эффективными против ряда известных мутантных ВИЧ, устойчивых к действию лекарственных средств. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем описании, могут иметь сниженную склонность к взаимодействию лекарственных средств в случае совместного введения с другими лекарственными средствами. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем описании, можно вводить с менее чем суточной частотой, например, еженедельно, ежемесячно или с большими интервалами.

[0008] В одном варианте реализации предложены соединения, имеющие следующую формулу (**I**), или их фармацевтически приемлемые соли:



I

где

R^1 представляет собой H или C_{6-10}арил, где C_{6-10}арил необязательно замещен одним-четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано, –O–C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкил-O-C_{1-4}алкил;

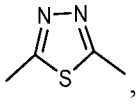
R^2 представляет собой H, C_{1-6}алкил или C_{1-4}галогеналкил;

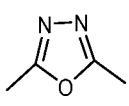
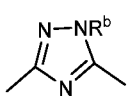
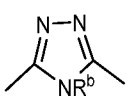
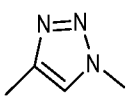
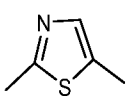
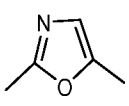
L представляет собой $–CR^{3a}R^{3b}–$, –C(O)–, $–SO_2–$, $–CH_2–CH_2–$ или $–N(R^a)–$;

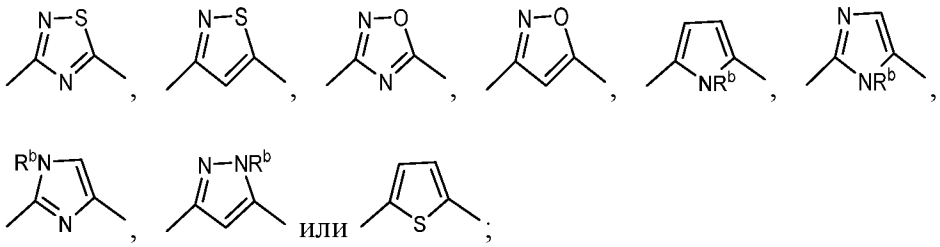
W^1 представляет собой связь или $–CR^{4a}R^{4b}–$;

W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, –O–, $–S(O)_n–$, –C(O)–, –C(O)O–, –C(O)NH–, $–CR^{5a}R^{5b}–N(R^7)–$, $–CR^{5a}R^{5b}–O–$, $–CR^{5a}R^{5b}–S(O)_n–$, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)–$, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)O–$, $–CR^{5a}R^{5b}–OC(O)–$, $-CR^{5a}R^{5b}–C(O)NH–$ или $–CR^{5a}R^{5b}–NHC(O)–$;

X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$;

Y представляет собой –C(O)NH– или Q, где Q представляет собой  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,



Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–$, $–CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}–$ или $–CR^{10a}=CR^{10b}–$;

R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или –O–C_{1-4}алкил; или необязательно:

R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A2}, где каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил;

R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген, гидроксил, циано, –O–C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил; или необязательно:

R^{5a} и R^{5b} или R^{5c} и R^{5d} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; или

R^{5a} и R^{5c} или R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил;

каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил; необязательно:

R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, или 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, или 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где частично ненасыщенное конденсированное кольцо, конденсированное ароматическое кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c;

R^{8a} и R^{8b} каждый независимо представляет собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген; или необязательно:

R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; или необязательно:

R^{8a} представляет собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген; и

R^{8b} и один из R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} и R^{7} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил; или

R^{8b} и R^{2} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген; или необязательно:

R^{9a} и R^{9b} или R^{9c} и R^{9d} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично

ненасыщенное спирокольцо, содержащее 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A6}, где каждый R^{A6} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; или

R^{9a} и R^{9c} или R^{9b} и R^{9d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A6}, где каждый R^{A6} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; или

один из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} и один из R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} и R^{7} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A6}, где каждый R^{A6} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил; или необязательно:

R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, или 5-10-членное

конденсированное ароматическое кольцо, или 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где частично ненасыщенное конденсированное кольцо, конденсированное ароматическое кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^a независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c;

R^b представляет собой H или C_{1-4}алкил;

R^c представляет собой C_{1-4}алкил или $–O–C_{1-4}$алкил; и

каждый n представляет собой 0, 1 или 2.

[0009] В одном аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0010] В другом варианте реализации изобретения набор или изделие, содержащее соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по применению.

[0011] В другом варианте реализации предложен способ лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции, путем введения указанному человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли или

фармацевтической композиции соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0012] В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции.

[0013] В другом варианте реализации предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лекарственной терапии.

[0014] В другом варианте реализации предложено соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении инфекции ВИЧ.

[0015] В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции.

[0016] В другом варианте реализации предложен способ применения соединения формулы **I** в терапии. В частности, предложен способ лечения пролиферации ВИЧ, лечения СПИД или задержки появления симптомов СПИД или связанного со СПИД комплекса (ARC) у млекопитающего (например, человека), включающий введение

указанному млекопитающему соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

[0017] В другом варианте реализации предложена композиция, содержащая соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в способе лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИД или задержки появления симптомов СПИД или ARC у млекопитающего (например, человека).

[0018] В другом варианте реализации предложен набор или продукт производства, содержащий композицию, эффективную для лечения или профилактики инфекции ВИЧ; и упаковочный материал, содержащий инструкцию по применению, в которой обозначено, что указанная композиция может применяться для лечения или профилактики инфекции, вызванной ВИЧ. Типичные композиции содержат соединение формулы **I**, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0019] В еще одном варианте реализации предложен способ ингибирования репликации ВИЧ. Указанный способ включает подвергание указанного вируса действию эффективного количества соединения формулы **I** или его соли в условиях, обеспечивающих ингибирование репликации ВИЧ.

[0020] В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы **I** для ингибирования активности фермента интегразы ВИЧ.

[0021] В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования активности фермента интегразы ВИЧ.

[0022] В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы **I** или его соли для ингибирования репликации ВИЧ.

[0023] В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли в качестве средства для проведения исследований.

[0024] Другие варианты реализации, задачи, признаки и преимущества могут быть изложены в последующем подробном описании вариантов реализации и отчасти могут быть очевидными из описания или могут быть изучены в ходе практического осуществления заявленных вариантов реализации. Эти задачи и преимущества могут быть выполнены и достигнуты с помощью способов и композиций, конкретно отмеченных в описании и пунктах формулы изобретения. Вышеизложенное краткое описание было составлено с пониманием того, что его следует рассматривать как краткий и общий обзор некоторых вариантов реализации, раскрытых в настоящем описании, который предложен для пользы и удобства читателей и никоим образом не ограничивает объем или диапазон эквивалентов, на которые дает законное право прилагаемая формула изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0025] В последующем описании некоторые конкретные детали изложены с целью обеспечения полного понимания различных вариантов реализации, раскрытых в настоящем описании. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что варианты реализации, раскрытые в настоящем описании, могут быть осуществлены на практике без учета этих деталей. Изложенное ниже описание нескольких вариантов реализации составлено с пониманием того, что настоящее описание следует рассматривать в качестве примера заявленного предмета изобретения, и оно не

ограничивает объем прилагаемой формулы изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами реализации. Заголовки, используемые в тексте настоящего описания, предназначены исключительно для удобства, и они никоим образом не ограничивают объем прилагаемой формулы изобретения. Варианты реализации, проиллюстрированные под каким-либо из заголовков, могут быть объединены с вариантами реализации, проиллюстрированными под любым другим заголовком.

Определения

[0026] Если контекст не предписывает иное, во всем тексте настоящего описания и прилагаемой формуле изобретения слово «содержать» («включать») и его варианты, такие как «содержит» («включает») и «содержащий» («включающий»), следует понимать в развернутом, всеохватывающем смысле, который подразумевает «содержащий, но не ограничивающийся перечисленным» («включающий, но не ограничивающийся перечисленным».

[0027] Во всем тексте настоящего описания ссылка на «один вариант реализации» или «вариант реализации» означает, что конкретные признак, структура или характеристика, описанные в связи с указанным вариантом реализации, включены в по меньшей мере один вариант реализации, раскрытый в настоящем описании. Таким образом, появление фраз «в одном варианте реализации» или «в варианте реализации» в разных разделах текста настоящего описания не означает того, что все эти фразы обязательно относятся к одному и тому же варианту реализации. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в один или несколько вариантов реализации.

[0028] «Амино» относится к радикалу $-NH_2$.

[0029] «Гидрокси» или «гидроксил» относится к радикалу -OH.

[0030] «Оксо» относится к заместителю =O.

[0031] Нижний индекс, такой как «C_{u-v}» или (C_u-C_v), означает, что следующая группа содержит от u до v атомов углерода. Например, «C_{1-6} алкил» означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода.

[0032] «Алкил» относится к углеводородному радикалу с неразветвленной или разветвленной цепью, состоящему из атомов углерода и атомов водорода, который является насыщенным, содержит от одного до двенадцати атомов углерода (C_{1-12}алкил), в некоторых вариантах реализации от одного до восьми атомов углерода (C_{1-8}алкил) или от одного до шести атомов углерода (C_{1-6}алкил), или от одного до четырех атомов углерода (C_{1-4}алкил), и который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи, например, метил, этил, *н*-пропил, 1-метилэтил (изопропил), *н*-бутил, 1-метилпропил (*втор*-бутил), 2-метилпропил (изобутил), 1,1-диметилэтил (трет-бутил), *н*-пентил, гексил, 3-метилгексил, 2- метилгексил и т. п.

[0033] «Алкилен» относится к насыщенному, разветвленному или неразветвленному или циклическому углеводородному радикалу, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных путем удаления двух атомов водорода из одного или двух различных атомов углерода исходного алкана. Например, алкиленовая группа может иметь от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов. Типичные алкиленовые радикалы включают, но не ограничиваются ими, метилен (-CH_2-), 1,1-этил (-$CH(CH_3)$-), 1,2-этил (-CH_2CH_2-), 1,1-пропил (-$CH(CH_2CH_3)$-), 1,2-пропил (-$CH_2CH(CH_3)$-), 1,3-пропил (-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,4-бутил (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-) и тому подобное.

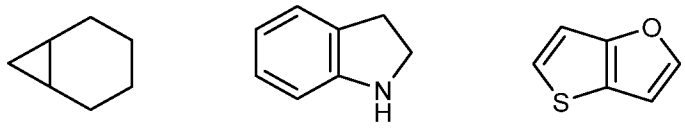
[0034] «Арил» или «ароматическое кольцо» относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, моноциклической) или множество колец (например, бициклической или трициклической), включая конденсированные системы. В настоящем документе арил содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце (*т.е.*, C_{6-20} арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (*т.е.*, C_{6-12} арил), от 6 до 10 атомов углерода в кольце (*т.е.*, C_{6-10} арил) или от 5 до 10 атомов углерода в кольце (*т.е.*, C_{5-10} арил). Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, флуоренил и антрил.

[0035] «Циано» или «карбонитрил» относится к группе -CN.

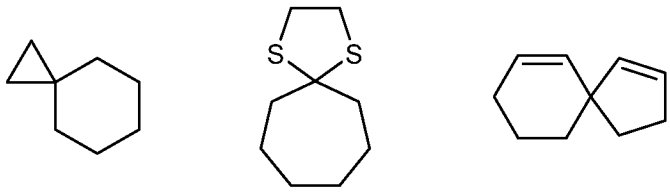
[0036] «Карбоциклическое кольцо» относится к неароматическому углеводородному кольцу, состоящему из атомов углерода и водорода, содержащему от трех до пятнадцати атомов углерода, в некоторых вариантах реализации содержащему от трех до десяти атомов углерода или от трех до семи атомов углерода, и которое является насыщенным или частично ненасыщенным и присоединено к остальному фрагменту молекулы посредством одинарной связи. Карбоциклические кольца включают, например, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, 1,3-циклогексадиен, 1,4-циклогексадиен, циклогептан, циклогептен и циклооктан.

[0037] «Конденсированный» относится к карбоциклической, гетероциклической, ароматической или гетероароматической циклической структуре, описанной в настоящем описании, которая соединена с существующей циклической структурой в соединениях, раскрытых в настоящем описании, через два соседних атома, которые являются общими для циклической циклической структуры и существующей циклической структуры. Например, бициклические соединения, изображенные ниже, включают конденсированный циклопропан (*т.е.* циклопропановое кольцо, конденсированное с

циклогексановым кольцом), конденсированный пирролидин (*т.е.* пирролидиновое кольцо, конденсированное с бензольным кольцом) и конденсированный тиофен (*т.е.* тиеновое кольцо, конденсированное с фурановым кольцом), соответственно:



[0038] «Спиро» или «спироциклический» относится к карбоциклической или гетероциклической циклической циклической структуре, описанной в настоящем описании, которая соединена с существующей циклической структурой в соединениях, раскрытых в настоящем описании, через один атом, который является общим для спироциклической циклической структуры и существующей циклической структуры. Например, бициклические соединения ниже включают спироциклопропан (*т.е.* циклопропановое кольцо, которое является спироциклическим по отношению к циклогексановому кольцу), спиро-1,3-дитиолан (*т. е.* 1,3-дитиолановое кольцо, которое является спироциклическим по отношению к циклогептановому кольцу) и спироциклопентен (*т. е.* циклопентеновое кольцо, которое является спироциклическим по отношению к циклогексеновому кольцу), соответственно:



[0039] «Гало» или «галоген» относится к брому, хлору, фтору или йоду.

[0040] «Галогеналкил» относится к алкильной группе, определенной выше, которая замещена одним или более радикалами галогена, определенными выше, например,

трифторметилу, дифторметилу, трихлорметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1,2-дифторэтилу, 3-бром-2-фторпропилу, 1,2-дибромэтилу и т. п.

[0041] «Гетероароматическое кольцо» относится к ароматической группе, содержащей одно кольцо, множество колец или множество конденсированных колец с одним или более гетероатомами в кольце (например, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце), независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В настоящем документе гетероарил содержит от 5 до 20 атомов в кольце (5-20-членное гетероароматическое кольцо), от 5 до 12 атомов в кольце (5-12 членное гетероароматическое кольцо), от 5 до 10 атомов в кольце (5-10-членное гетероароматическое кольцо) или от 5 до 6 атомов в кольце (5-6-членное гетероароматическое кольцо). Примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиразолил.

[0042] «Гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» относится к неароматическому радикалу или кольцу, содержащему от трех до пятнадцати атомов, где от одного до шести атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и присоединенному к остальному фрагменту молекулы посредством одинарной связи. В некоторых вариантах реализации "гетероциклил" имеет от трех до десяти атомов, где от одного до четырех атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или от трех до семи атомов, где от одного до двух атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атомы азота, углерода или серы в гетероциклиле могут необязательно быть окисленными; атом азота может необязательно быть кватернизованным. В настоящем описании «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» относится к кольцам, которые являются насыщенными, если не указано иное, например, в некоторых вариантах реализации «гетероциклил» или

«гетероциклическое кольцо» относится к кольцам, которые являются насыщенными или частично насыщенными, если последнее указано. Примеры таких гетероциклилов включают, но не ограничиваются перечисленными, диоксоланил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, тиазолидинил, тетрагидрофуранил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил.

[0043] Варианты реализации, раскрытые в настоящем описании, также включают все фармацевтически приемлемые соединения формулы **I**, которые являются изотопно-меченными путем замены одного или более атомов на атом, имеющий отличную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть введены в описанные соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I и ^{125}I, соответственно. В некоторых вариантах реализации изобретения эти радиоактивно меченные соединения могут применяться для определения или измерения эффективности соединений путем описания, например, активного сайта или механизма действия или аффинности связывания с важным с фармакологической точки зрения активным сайтом. Некоторые изотопно-меченные соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb**, например, те, которые содержат радиоактивный изотоп, подходят для исследований распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы трития, то есть ^{3}H, и углерода-14, то есть ^{14}C, особенно подходят для этой цели ввиду простоты их введения и наличия доступных способов детекции.

[0044] В некоторых вариантах реализации замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, *то есть* ^{2}H, может приводить к определенным терапевтическим преимуществам, связанным с большей метаболической стабильностью. Например, может быть увеличен период полувыведения *in vivo* или может быть снижена необходимая дозировка. Таким образом, более тяжелые изотопы в некоторых случаях могут быть предпочтительными.

[0045] Замена атомов на позитронно-активные изотопы, такие как ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O и ^{13}N, может применяться в исследованиях методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом. Изотопно-меченные соединения формулы **I** могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в приведенных ниже примерах, с применением подходящего изотопно-меченного реагента вместо используемого ранее немеченого реагента.

[0046] Способы, композиции, наборы и продукты производства, предложенные в настоящем документе, включают применение или содержат соединения (например, соединение формулы **I**, **II**, **IIa**, **IIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, IXb, **X**, **Xa**, **Xb, XI**, **XIa** или **XIb**) или их фармацевтически приемлемые соли, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, может быть заменено на атом дейтерия или D, где n представляет собой число атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области техники, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения повышают устойчивость к метаболизации и, таким образом, подходят для увеличения периода полувыведения соединений или их фармацевтически приемлемых солей при введении млекопитающему. См., например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism», *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984). Такие соединения могут быть синтезированы известными в данной

области техники способами, например, с использованием исходных веществ, в которых один или более атомов водорода были заменены дейтерием.

[0047] Варианты реализации, раскрытые в настоящем описании, также включают продукты метаболизма *in vivo* описанных соединениий. Такие продукты могут образовываться, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, превращения в сложные эфиры и т. п. вводимых соединений, в основном за счет ферментативных процессов. Соответственно, варианты реализации, раскрытые в настоящем описании, включают соединения, полученные способом, включающим введение соединения в соответствии с вариантами реализации, раскрытыми в настоящем описании, млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения продукта метаболизации указанного соединения. Такие продукты обычно идентифицируют путем введения радиоактивно меченного соединения в соответствии с вариантами реализации, раскрытыми в настоящем описании, в детектируемой дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку с обеспечением достаточного количества времени для протекания процессов метаболизации и выделения продуктов превращения указанного соединения из мочи, крови или других биологических образцов.

[0048] «Млекопитающее» включает людей, домашних животных, таких как лабораторные животные и домашние питомцы (например, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), и недомашних животных, таких как дикие животные и т. п.

[0049] «Необязательный» или «необязательно» означает, что описанные далее событие или обстоятельства могут осуществиться или не осуществиться и что настоящее описание включает примеры, где указанное событие или обстоятельство осуществляется,

и примеры, где оно не осуществляется. Например, «необязательно замещенный гетероциклил» означает, что указанный гетероциклильный радикал может быть или не быть замещенным и что настоящее описание включает как замещенные гетероциклильные радикалы, так и гетероциклильные радикалы, не содержащие заместителей.

[0050] «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает, но не ограничивается перечисленными, любой адъювант, носитель, вспомогательное вещество, вещество, способствующее скольжению, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/окрашивающее вещество, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель, эмульгатор или другое фармакологически неактивное вещество, которое составлено в комбинации с фармакологически активным ингредиентом фармацевтической композиции и совместимо с другими ингредиентами состава и подходит для применения у людей или домашних животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного.

[0051] Примеры «фармацевтически приемлемых солей» соединений, раскрытых в настоящем описании, включают соли, полученные из подходящего основания, такого как щелочной металл (например, натрий), щелочно-земельный металл (например, магний), аммоний и NX_4^+ (где X представляет собой C_{1-4}алкил). Фармацевтически приемлемые соли, образующиеся при участии атома азота или аминогруппы, включают, например, соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, трифторуксусная, адипиновая, аскорбиновая, аспарагиновая, масляная, камфорная, коричная, лимонная, диглюконовая, глутаминовая, гликолевая, глицерофосфорная, муравьиная, гексановая, бензойная, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, малоновая, яблочная, миндальная, изэтионовая, лактобионовая, никотиновая, щавелевая, памоевая, пектиновая,

фенилуксусная, 3-фенилпропионовая, пивалевая, пропионовая, пировиноградная, салициловая, стеариновая, сульфаниловая, винная, ундекановая и янтарная кислоты; органических сульфокислот, таких как метансульфокислота, этансульфоновая, камфорсульфоновая, мезитиленсульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая кислоты, нафталинсульфоновая и 2-нафталинсульфоновая кислоты; и неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, фосфорная, азотная и сульфаминовая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли соединения, образующиеся при участии гидроксигруппы, содержат анион указанного соединения в сочетании с подходящим катионом, таким как Na^+ и NX_4^+ (где X независимо выбран из H или C_{1-4}алкильной группы).

[0052] В целях терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений, раскрытых в настоящем описании, обычно являются фармацевтически приемлемыми, то есть они представляет собой соли, полученные из физиологически приемлемых кислоты или основания. Однако соли кислот или оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, для получения или очистки соединения формулы **I** или другого соединения согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании. Все соли, вне зависимости от того, получены ли они из физиологически приемлемых кислоты или основания, находятся в рамках вариантов реализации, раскрытых в настоящем описании.

[0053] Соли металлов обычно получают путем введения гидроксида металла в реакцию с соединением в соответствии с вариантами реализации, раскрытыми в настоящем описании. Примерами солей металлов, которые получают этим способом, являются соли, содержащие Li^+, Na^+ и K^+. Менее растворимую соль металла можно осаждать из раствора более растворимой соли путем добавления подходящего соединения металла.

[0054] Кроме того, соли могут быть получены в результате присоединения некоторых органических и неорганических кислот, например, HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4 или органических сульфокислот к центрам основности, обычно аминам. Наконец, следует понимать, что композиции согласно настощему описанию содержат соединения, раскрытые в настоящем описании, в их неионизированной, а также цвиттер-ионной форме.

[0055] «Фармацевтическая композиция» относится к составу соединения согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании, и среды, одобренной для применения в данной области, для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например, людям. Такая среда включает все фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[0056] «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения в соответствии с вариантами реализации, раскрытыми в настоящем описании, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, является достаточным для эффективного лечения заболеваний, патологических состояний или расстройств, раскрытых в настоящем описании. Такое количество будет достаточным для обеспечения биологического или терапевтического ответа в системе тканей или организме пациента, который является целью исследователя или лечащего врача. Количество соединения в соответствии с вариантами реализации, раскрытыми в настоящем описании, которое составляет терапевтически эффективное количество, будет варьировать в зависимости от таких факторов, как соединение и его биологическая активность, композиция, применяемая для введения, время введения, путь введения, скорость экскреции соединения, продолжительность лечения, тип заболевания или расстройства, которое лечат, и его тяжесть, лекарственные средства, применяемые в комбинации или по случайному совпадению с соединениями согласно вариантам

реализации, раскрытым в настоящем описании, а также возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента. Такое терапевтически эффективное количество может быть определено специалистом в данной области техники, исходя из его собственных знаний, существующего уровня техники и настоящего описания.

[0057] Термины «лечение» и «лечение» в настоящем описании означают введение соединения или композиции в соответствии с вариантами реализации, раскрытыми в настоящем описании, с целью облегчения или устранения одного или более симптомов инфекции ВИЧ и/или снижения вирусной нагрузки у пациента. В некоторых вариантах реализации изобретения термины «лечение» и «терапия» также включают введение соединения или композиции в соответствии с вариантами реализации, раскрытыми в настоящем описании, после вступления индивидуума в контакт с вирусом, но до появления симптомов заболевания и/или до обнаружения вируса в крови с целью предотвращения появления симптомов заболевания и/или предотвращения достижения обнаруживаемых уровней вируса в крови, и введение соединения или композиции в соответствии с вариантами реализации, раскрытыми в настоящем описании, с целью предотвращения перинатальной передачи ВИЧ от матери к ребенку путем осуществления указанного введения матери до родов и ребенку в течение первых дней жизни. Термины «лечение» и «терапия» также включают введение соединения или композиции в соответствии с вариантами реализации, раскрытыми в настоящем описании, до вступления индивидуума в контакт с вирусом (также называемое доконтактной профилактикой, или ДКП) с целью предотвращения передачи инфекции ВИЧ в случае, если индивидуум вступает в контакт с вирусом, и/или с целью препятствия развитию устойчивой вирусной инфекции и/или с целью предотвращения появления симптомов заболевания и/или предотвращения достижения обнаруживаемых уровней вируса в крови. Термины «лечение» и «осуществление лечения» также включают введение соединения

или композиции в соответствии с вариантами реализации, раскрытыми в настоящем описании, как до, так и после вступления индивидуума в контакт с вирусом.

[0058] В настоящем описании термины «предотвращение» и «профилактика» относятся к введению соединения, композиции или фармацевтически соли в соответствии с настоящим описанием до или после контакта человека с вирусом, но до появления симптомов заболевания и/или до обнаружения вируса в крови. Термины также относятся к предотвращению появления симптомов заболевания и/или к предотвращению достижения обнаруживаемых уровней вируса в крови. Термины включают как доконтактную профилактику (ДКП), так и постконтактную профилактику (ПКП) и обусловленную событием или профилактику «по требованию». Эти термины также относятся к профилактике перинатальной передачи ВИЧ от матери к ребенку путем его введения матери до родов и ребенку в течение первых дней жизни. Термины также относятся к профилактике передачи ВИЧ через переливание крови.

[0059] Термин «противовирусный агент» в настоящем описании обозначает агент (соединение или биологический агент), который является эффективным для ингибирования сборки и/или репликации вируса в организме человека, включая, но не ограничиваясь перечисленными, агенты, которые препятствуют функционированию механизмов, свойственных либо клеткам хозяина, либо вирусу и необходимых для сборки и/или репликации вируса в организме человека.

[0060] Термин «ингибитор репликации ВИЧ» в настоящем описании обозначает агент, способный уменьшать или устранять способность ВИЧ к репликации в клетке хозяина либо *in vitro*, либо *ex vivo*, либо *in vivo*.

[0061] Соединения согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более

асимметрических центров и могут таким образом обусловливать существование энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены, в терминах абсолютной стереохимии, как (*R*)- или (*S*)- или как (D)- или (L)- для аминокислот. Настоящее описание включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические, скалемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)- изомеры могут быть получены с применением хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с применением таких способов, как хроматография и фракционная кристаллизация. Способы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В случае, когда соединения, описанные в настоящей заявке, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, следует понимать, что указанные соединения включают как E-, так и Z- геометрические изомеры. Аналогично, настоящее описание также включает все таутомерные формы.

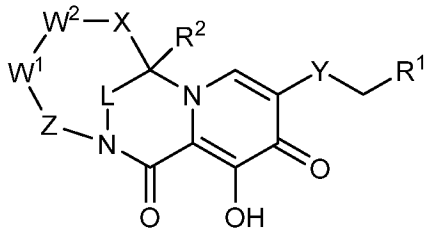
[0062] «Стереоизомер» относится к соединениям, состоящим из одних и тех же атомов, соединенных одними и теми же связями, но имеющим различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее описание предусматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает термин «энантиомеры», который относится к двум стереоизомерам, молекулы которых представляют собой несовпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга. В любом из вариантов реализаций, раскрытых в настоящем описании, соединения, раскрытые в настоящем описании, могут находиться в форме их стереоизомеров.

[0063] Термин «частично ненасыщенный» относится к циклической группе, которая содержит по меньшей мере одну двойную связь, но не является ароматической.

Соединения

[0064] Согласно настоящему изобретению предложены соединения, которые функционируют как агенты против ВИЧ, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, необязательно в комбинации с одним или более (например, двумя, тремя или четырьмя) дополнительными терапевтическими агентами, и способы применения таких соединений и композиций. Все варианты реализации соединения, описанные в настоящем документе, включают любую фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или смесь его стереоизомеров.

[0065] Согласно одному из вариантов реализации предложено соединение следующей формулы (**I**):



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой H или C_{6-10}арил, где C_{6-10}арил необязательно замещен одним-четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано, –O–C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкил-O-C_{1-4}алкил;

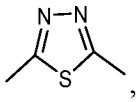
R^2 представляет собой H, C_{1-6}алкил или C_{1-4}галогеналкил;

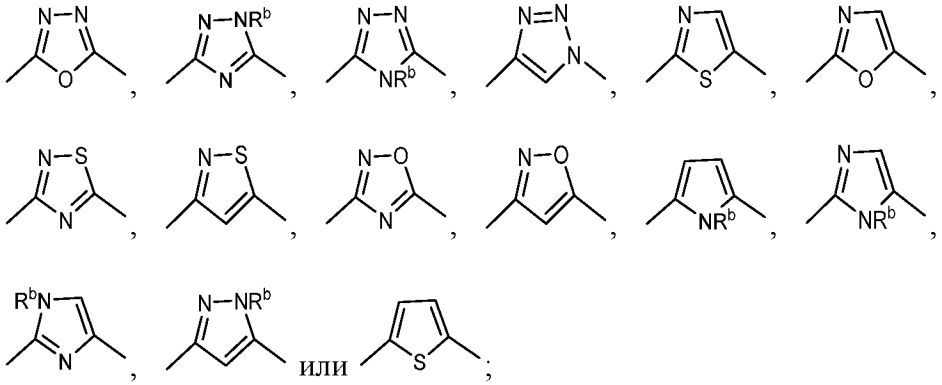
L представляет собой $–CR^{3a}R^{3b}–$, $–C(O)–$, $–SO_2–$, $–CH_2–CH_2–$ или $–N(R^a)–$;

W^1 представляет собой связь или $–CR^{4a}R^{4b}–$;

W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, $–O–$, $–S(O)_n–$, $–C(O)–$, $–C(O)O–$, $–C(O)NH–$, $–CR^{5a}R^{5b}–N(R^7)–$, $–CR^{5a}R^{5b}–O–$, $–CR^{5a}R^{5b}–S(O)_n–$, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)–$, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)O–$, $–CR^{5a}R^{5b}–OC(O)–$, $-CR^{5a}R^{5b}–C(O)NH–$ или $–CR^{5a}R^{5b}–NHC(O)–$;

X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$;

Y представляет собой $–C(O)NH–$ или Q, где Q представляет собой  ,



или ;

Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–$, $–CR^{9a}R^{9b}–CR^{9c}R^{9d}–$ или $–CR^{10a}=CR^{10b}–$;

R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или $–O–C_{1-4}$алкил; или необязательно:

R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A2},

где каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил;

R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген, гидроксил, циано, –O–C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил; или необязательно:

R^{5a} и R^{5b} или R^{5c} и R^{5d} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; или

R^{5a} и R^{5c} или R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил;

каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил; необязательно:

R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, или 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, или 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где частично ненасыщенное конденсированное кольцо, конденсированное ароматическое кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c;

R^{8a} и R^{8b} каждый независимо представляет собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген; или необязательно:

R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; или необязательно:

R^{8a} представляет собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген; и

R^{8b} и один из R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} и R^7 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил; или

R^{8b} и R^2 вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген; или необязательно:

R^{9a} и R^{9b} или R^{9c} и R^{9d} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A6}, где каждый R^{A6} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; или

R^{9a} и R^{9c} или R^{9b} и R^{9d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, где

конденсированное кольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A6}, где каждый R^{A6} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; или

один из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} и один из R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} и R^{7} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A6}, где каждый R^{A6} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил; или необязательно:

R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, или 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, или 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где частично ненасыщенное конденсированное кольцо, конденсированное ароматическое кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^a независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c;

R^b представляет собой H или C_{1-4}алкил;

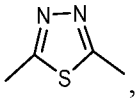
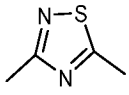
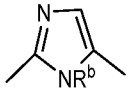
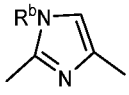
R^c представляет собой C_{1-4}алкил или $–O–C_{1-4}$алкил; и

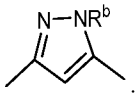
каждый n представляет собой 0, 1 или 2.

[0066] В некоторых вариантах реализации соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли R^2 представляет собой H, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой H или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой H или метил. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 представляет собой C_{1-4}галогеналкил.

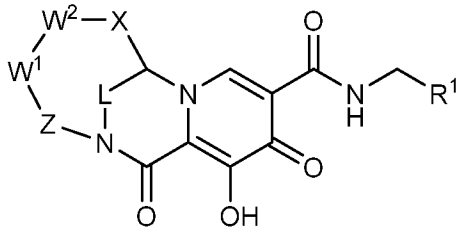
[0067] Согласно некоторым вариантам реализации R^2 выбран из группы, состоящей из H, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$ и $–CH_2F$, или R^2 и R^{8b} вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют 3-членное конденсированное карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации R^2 выбран из группы, состоящей из H, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$ и $–CH_2F$. Согласно некоторым вариантам реализации R^2 и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное конденсированное карбоциклическое кольцо.

[0068] В некоторых вариантах реализации соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли Y представляет собой $–C(O)NH–$. Согласно некоторым вариантам реализации Y представляет собой Q. Согласно некоторым

вариантам реализации Y представляет собой  ,  ,  , 

или  .

[0069] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I** представляет собой соединение формулы (**II**):

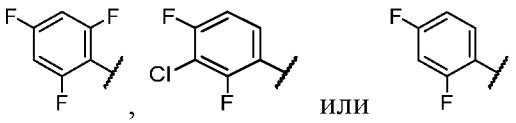


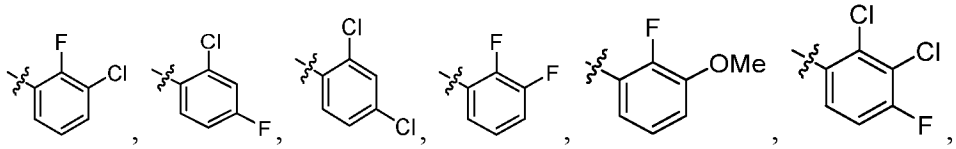
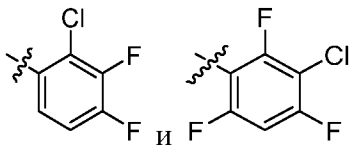
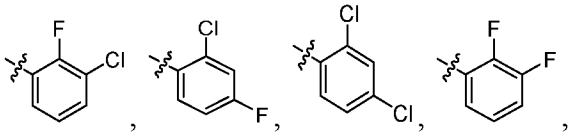
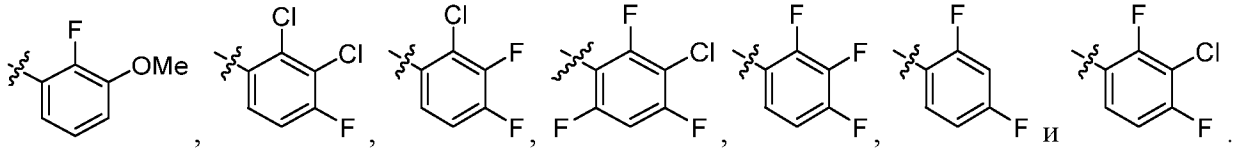
II

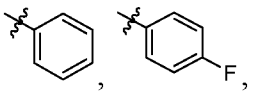
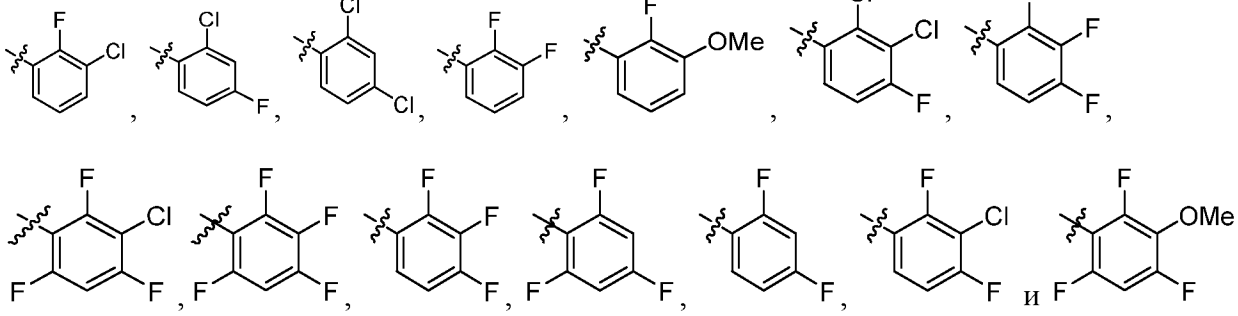
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1, L, W^1, W^2, X и Z являются такими, как определено в формуле **I**.

[0070] В некоторых вариантах реализации соединения формулы **I** или **II** или его фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $C_{6\text{-}10}$арил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, $C_{1\text{-}4}$алкил, $C_{1\text{-}4}$галогеналкил, циано, –O–$C_{1\text{-}4}$алкил или $C_{1\text{-}4}$алкил-O-$C_{1\text{-}4}$алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, $C_{1\text{-}4}$алкил, $C_{1\text{-}4}$галогеналкил или –O–

C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или -O-C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя галогенами. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный двумя или тремя галогенами, выбранными из хлора и фтора. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой



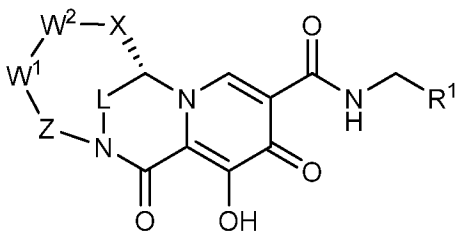
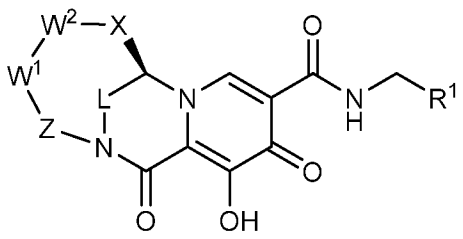
[0071] В некоторых вариантах реализации соединения **I** или **II** R^1 выбран из группы, состоящей из  ,  и . В некоторых вариантах реализации соединения формулы **I** или **II** R^1 выбран из группы, состоящей из  ,  .

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

.

[0072] В некоторых вариантах реализации соединения формулы **I** или **II** или его фармацевтически приемлемой соли L представляет собой $–CR^{3a}R^{3b}–$, где R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-6}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c. Согласно некоторым вариантам реализации L представляет собой $–CR^{3a}R^{3b}–$, где R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации L представляет собой $-CH_2$. Согласно некоторым вариантам реализации L представляет собой $–CH(CH_3)–$. Согласно некоторым вариантам реализации L представляет собой –C(O)–. Согласно некоторым вариантам реализации L представляет собой или $–CH_2–CH_2–$. Согласно некоторым вариантам реализации L представляет собой $–CH_2–$, $–CH(CH_3)–$, –C(O)– или $–CH_2–CH_2–$. Согласно некоторым вариантам реализации L представляет собой $–N(R^a)–$.

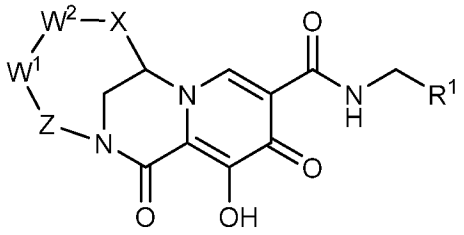
[0073] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I** или **II** представляет собой соединение формулы:


или


IIIa **IIIb**

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1, L, W^1, W^2, X и Z являются такими, как определено в формуле **I**.

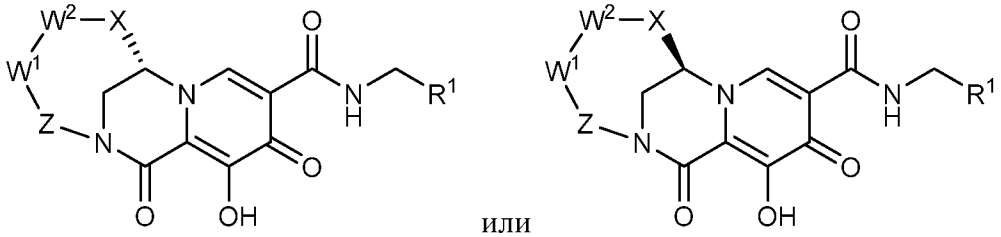
[0074] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I** или **II** представляет собой соединение формулы (**IV**):



IV

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1, W^1, W^2, X и Z являются такими, как определено в формуле **I**.

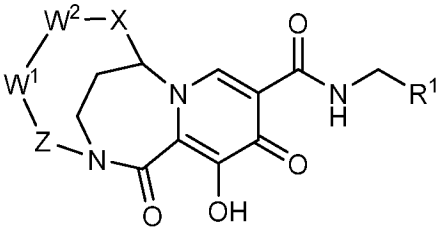
[0075] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I**, **II** или **IV** представляет собой соединение формулы:



Va или **Vb**

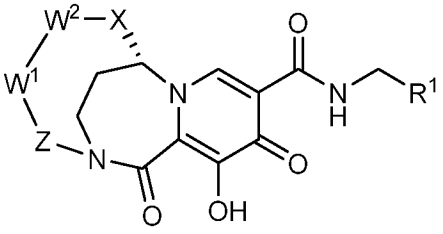
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1, W^1, W^2, X и Z являются такими, как определено в формуле **I**.

[0076] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I** или **II** представляет собой соединение формулы (**VI**):

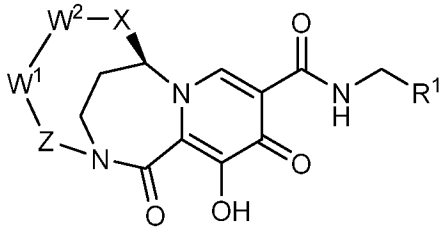


VI

[0077] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I**, **II** или **VI** представляет собой соединение формулы:



или



VIIa **VIIb**

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1, W^1, W^2, X и Z являются такими, как определено в формуле **I**.

[0078] Согласно некоторым вариантам реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa** или **VIIb** или их фармацевтически приемлемых солей W^1 представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам реализации W^1 представляет собой $–CR^{4a}R^{4b}–$. Согласно некоторым вариантам реализации W^1 представляет собой $–CR^{4a}R^{4b}–$, где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации W^1 представляет собой $–CH_2–$. Согласно некоторым вариантам реализации W^1 представляет собой $–CF_2–$. Согласно некоторым вариантам

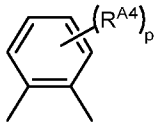
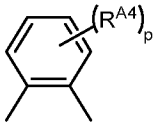
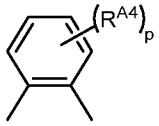
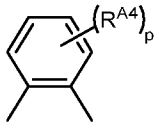
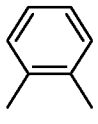
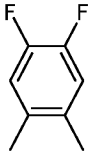
реализации W^1 представляет собой –CH(F)–. Согласно некоторым вариантам реализации W^1 представляет собой связь, $–CH_2–$, $–CF_2–$ или –CH(F)–. Согласно некоторым вариантам реализации W^1 представляет собой связь или $–CH_2–$.

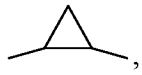
[0079] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa** или **VIIb** или их фармацевтически приемлемых солей W^1 представляет собой связь или $–CR^{4a}R^{4b}–$, где каждый R^{4a} и R^{4b} независимо представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации W^1 представляет собой связь или $–CR^{4a}R^{4b}—$, где каждый R^{4a} и R^{4b} независимо представляет собой H, галоген или $–CH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации W^1 представляет собой связь, $–CH_2$-, –CH(F)–, CF_2, $–CH(CH_3)–$ или $–CF(CH_3)–$.

[0080] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa** или **VIIb** или их фармацевтически приемлемых солей W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}–CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, –O–, $–CR^{5a}R^{5b}–N(R^7)–$ или $–CR^{5a}R^{5b}–O–$, где R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{6a}, R^{6b} и R^7 являются такими, как определено для формулы **I**. В некоторых вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–$. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–$, где R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген, гидроксил, циано, $–O–C_{1-4}$алкил или C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–$, где R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген или гидроксил. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–$, где R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CH_2–$. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CF_2–$. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –CH(F)–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –

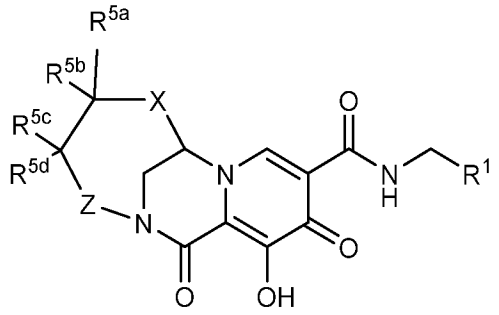
$CR^{5a}R^{5b}–CR^{5c}R^{5d}–$. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–CR^{5c}R^{5d}–$, где R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген, гидроксил, циано, $–O–C_{1-4}$алкил или C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–CR^{5c}R^{5d}–$, где R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген, гидроксил. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–CR^{5c}R^{5d}–$, где R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой H или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CH_2CH_2–$. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–CR^{5c}R^{5d}–$, где R^{5a} и R^{5c} независимо представляют собой H или галоген, и R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–CR^{5c}R^{5d}–$, где R^{5a} и R^{5c} независимо представляют собой H или галоген, и R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-5-членное насыщенное конденсированное карбоциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CHR^{5b}–CHR^{5d}–$, где R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное конденсированное карбоциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой . Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CR^{6a}=CR^{6b}–$. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, где R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, где R^{6a} и R^{6b} независимо представляют

собой H или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –CH=CH–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –CR^{6a}=CR^{6b}–, где R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, или 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, или 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где частично ненасыщенное конденсированное кольцо, конденсированное ароматическое кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –CR^{6a}=CR^{6b}–, где R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –CR^{6a}=CR^{6b}–, где R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, необязательно замещенное одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –CR^{6a}=CR^{6b}–, где R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –CR^{6a}=CR^{6b}–, где R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют

конденсированное 1,2-фениленовое кольцо, необязательно замещенное одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой  , где p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой  , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой  , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген, и p представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой  , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген, и p представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой  . Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой  . Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –N(R^7)–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –N(R^7)–, где R^7 представляет собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, C(O)R^c или SO_2R^c. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –N(R^7)–, где R^7 представляет собой H, C_{1-4}алкил, C(O)R^c или SO_2R^c. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –NH–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –N(CH_3)–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –N(CH(CH_3)$_2$)–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2

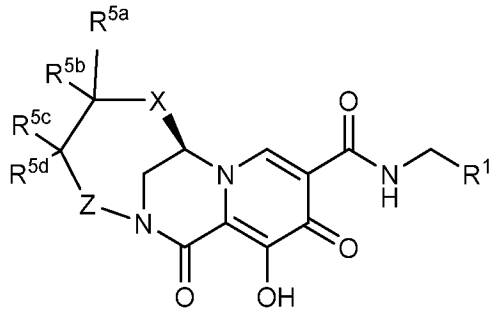
представляет собой –N(C(O)R^c)–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –N(C(O)CH_3)–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –N(SO_2R^c)–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –N(SO_2CH_3)–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –O–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –$CR^{5a}R^{5b}$–N(R^7)–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой –CH_2–N(R^7)–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой -$CR^{5a}R^{5b}$–O–. Согласно некоторым вариантам реализации W^2 представляет собой или –CH_2–O–. В некоторых вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой –CH_2–, –CH_2CH_2–, –CH=CH–,  , –NH–, –N(CH_3)–, –N($CH(CH_3)_2$)–, –N(C(O)CH_3)–, –N(SO_2CH_3)–, –O– или –CH_2–O–.

[0081] Согласно некоторым вариантам реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va** или **Vb** соединение имеет формулу (**X**):



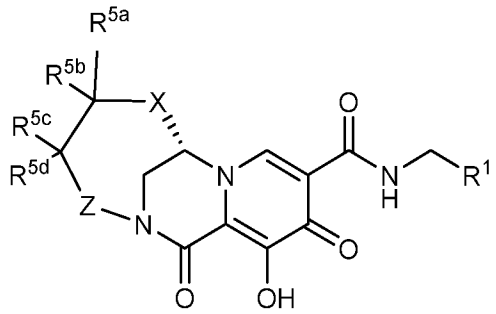
Формула (**X**).

[0082] Согласно некоторым вариантам реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va** или **Vb** соединение имеет формулу (**Xa**):



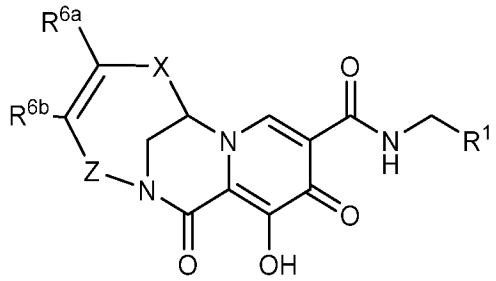
Формула (**Xa**).

[0083] Согласно некоторым вариантам реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va** или **Vb** соединение имеет формулу (**Xb**):



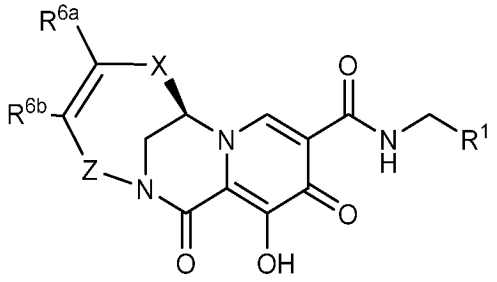
Формула (**Xb**).

[0084] Согласно некоторым вариантам реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va** или **Vb** соединение имеет формулу (**XI**):



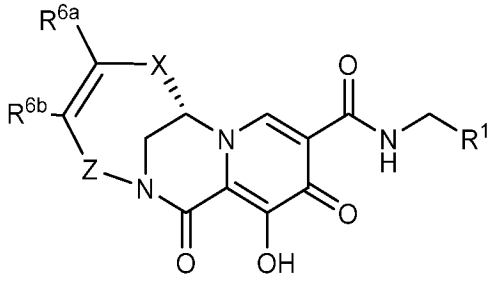
формула (**XI**).

[0085] Согласно некоторым вариантам реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb** или **X** соединение имеет формулу (**XIa**):



формула (**XIa**).

[0086] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb** или **X** имеет формулу (**XIb**):



формула (**XIb**).

[0087] Согласно некоторым вариантам реализации соединений формулы **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$; где каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо представляет собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4} алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой $-CR^{8a}R^{8b}–$; где каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо представляет собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой-$CR^{8a}R^{8b}–$; где каждый R^{8a} и R^{8b} независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации каждый R^{8a} и R^{8b} независимо представляет собой H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или галоген.

[0088] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–$ или $–CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}–$; где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–$. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}–$. Согласно некоторым вариантам реализации каждый из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} независимо представляет собой H, $-CH_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.

[0089] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения для соединений формулы **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил.

[0090] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **X**, **Xa** или **Xb** или их фармацевтически приемлемых солей каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил.

[0091] Согласно некоторым вариантам реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей X представляет собой связь. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой $–CR^{8a}R^{8b}–$. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, C_{1-4}алкил или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} представляет собой H, фтор или гидроксил, и R^{8b} представляет собой H или фтор. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой $–CH_2–$. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой $–CF_2–$. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой –CH(F)–.

Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой –CH(OH)–. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой –CH(CH_3)–. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой –CF(CH_3)–. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой –CH_2–, –CF_2–, –CH(F)–, –CH(OH)–, –CH(CH_3) или –CF(CH_3)–. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой –$CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой –$CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирокольцо, содержащее 0 гетероатомов, где спирокольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой –$CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклопропановое кольцо.

[0092] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей X представляет собой связь или –$CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген, или где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил.

[0093] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, $–O–C_{1-4}$алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген, или где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирогетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, $–O–C_{1-4}$алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген, или где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирогетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[0094] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, $–O–C_{1-4}$алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген, или где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо, где 3-5-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, $–O–C_{1-4}$алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген, или где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо.

[0095] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, $–O–C_{1-4}$алкил, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген, или где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо, где 3-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, $–O–C_{1-4}$алкил, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген, или где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо.

[0096] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей X представляет собой связь, $–CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F) –, –CH(Cl)–, –CH(OH)–, $–C(CH_2F)(OH)–$, $–C(CH_3)(OH)–$, $–CH(OCH_3)–$, $–C(CH_2CH_3)(OCH_3)–$, $–C(CH_2CH_3)(OH)–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH(CH_2CH_3)–$, $–CF(CH_3)–$, $–CF(CH_2CH_3)–$ или $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное насыщенное карбоциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой связь, $–CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, –CH(Cl)–, –CH(OH)–, $–C(CH_2F)(OH)–$, $–C(CH_3)(OH)–$, $–CH(OCH_3)–$, $–C(CH_2CH_3)(OCH_3)–$, $–C(CH_2CH_3)(OH)–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH(CH_2CH_3)–$, $–CF(CH_3)–$ или $–CF(CH_2CH_3)–$.

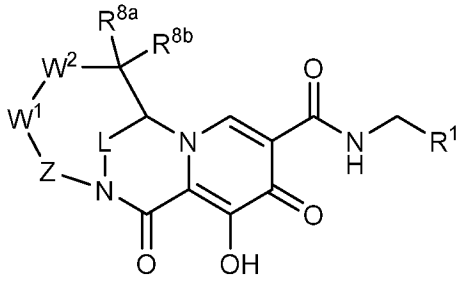
[0097] В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой связь, $–CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, –CH(Cl)–, –CH(OH)–, $–C(CH_2F)(OH)–$, $–C(CH_3)(OH)–$, $–CH(OCH_3)–$, $–C(CH_2CH_3)(OCH_3)–$, $–C(CH_2CH_3)(OH)–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH(CH_2CH_3)–$, $–CF(CH_3)–$, –

$CF(CH_2CH_3)$–, $–C(CH_2F)(H)$– или $–CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой связь, $–CH_2$–, $–CF_2$–, –CH(F)–, –CH(Cl)–, –CH(OH)–, $–C(CH_2F)(OH)$–, $–C(CH_3)(OH)$–, $–CH(OCH_3)$–, $–C(CH_2CH_3)(OCH_3)$–, $–C(CH_2CH_3)(OH)$–, $–CH(CH_3)$–, $–CH(CH_2CH_3)$–, $–CF(CH_3)$–, $–C(CH_2F)(H)$– или $–CF(CH_2CH_3)$–.

[0098] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей X представляет собой $–CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4} галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой $–CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо, где 3-5-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой $–CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное спирокарбоциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой $–CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирогетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где 3-5-членное насыщенное спирогетероциклическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил

или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации X представляет собой –$CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирогетероциклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N, O и S.

[0099] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I** или **II** представляет собой соединение формулы (**VIII**):

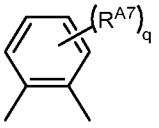
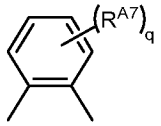
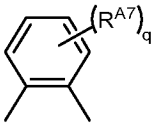
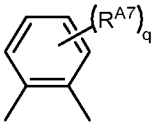
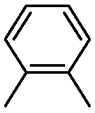
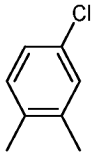
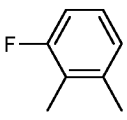
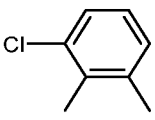
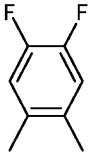


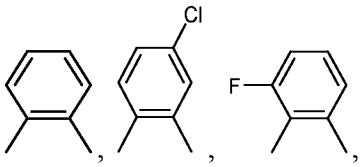
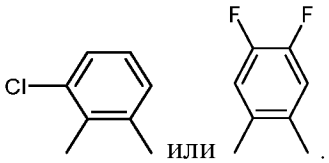
VIII

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1, L, W^1, W^2 и Z являются такими, как определено в формуле **I.**

[0100] Согласно некоторым вариантам реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей Z представляет собой –$CR^{9a}R^{9b}$–. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой –$CR^{9a}R^{9b}$–, где R^{9a} и R^{9b} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой –$CR^{9a}R^{9b}$–, где R^{9a} и R^{9b} независимо представляют собой H или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой –CH_2–. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой –$CH(CH_3)$–. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой –$CR^{9a}R^{9b}$–$CR^{9c}R^{9d}$–. Согласно некоторым вариантам реализации Z

представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–CR^{9c}R^{9d}–$, где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой $–CH_2–CH_2–$. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой $–CR^{10a}=CR^{10b}–$. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой $–CR^{10a}=CR^{10b}–$, где R^{10a} и R^{10b}. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой $–CR^{10a}=CR^{10b}–$, где R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, или 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, или 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где частично ненасыщенное конденсированное кольцо, конденсированное ароматическое кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой $–CR^{10a}=CR^{10b}–$, где R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, необязательно замещенное одним-четырьмя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой $–CR^{10a}=CR^{10b}–$, где R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, необязательно замещенное одним-четырьмя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой $–CR^{10a}=CR^{10b}–$, где R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2

гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенных одним-четырьмя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой $-CR^{10a}=CR^{10b}-$, где R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют конденсированное 1,2-фениленовое кольцо, необязательно замещенное одним-четырьмя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой  , где q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой  , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой  , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген, и q представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой  , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген, а q представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой  . Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой  ,  или  . Согласно некоторым вариантам реализации Z представляет собой  . Согласно некоторым вариантам реализации Z

представляет собой –CH_2–, –$CH(CH_3)$–, –CH_2–CH_2–,  ,  или .

[0101] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb** или **VIII** или их фармацевтически приемлемых солей L представляет собой –$CR^{3a}R^{3b}$– и R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или –O–C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{3a} и R^{3b} представляют собой H. Согласно некоторым вариантам реализации R^{3a} и R^{3b} представляют собой C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{3a} представляет собой H, и R^{3b} представляет собой C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{3a} представляет собой H, и R^{3b} представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A2}, где каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A2}, где каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членное насыщенное спирокольцо, содержащее 0

гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A2}, где каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное насыщенное спирокольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A2}, где каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклопропановое кольцо.

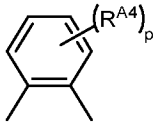
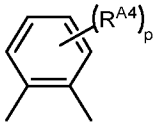
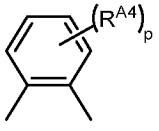
[0102] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb** или **VIII** или их фармацевтически приемлемых солей W^1 представляет собой $–CR^{4a}R^{4b}–$ и R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{4a} и R^{4b} представляют собой H. Согласно некоторым вариантам реализации R^{4a} и R^{4b} представляют собой галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{4a} и R^{4b} представляют собой фтор. Согласно некоторым вариантам реализации R^{4a} представляет собой H, и R^{4b} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{4a} представляет собой H, и R^{4b} представляет собой фтор.

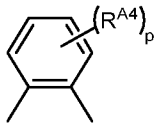
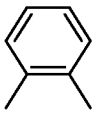
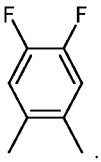
[0103] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–$ и R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген, гидроксил, циано, $–O–C_{1-4}$алкил или C_{1-4} алкилен-O-C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген или

гидроксил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой H или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} и R^{5b} представляют собой H. В некоторых вариантах реализации R^{5a} и R^{5b} представляют собой галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} и R^{5b} представляют собой фтор. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} представляет собой H, и R^{5b} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} представляет собой H, и R^{5b} представляет собой фтор. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членное насыщенное спирокольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное насыщенное спирокольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам

реализации R^{5a} и R^{5b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклопропановое кольцо.

[0104] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$ и R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген, гидроксил, циано, $–O–C_{1-4}$алкил или C_{1-4} алкилен-O-C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген или гидроксил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой H или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} представляют собой H. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} и R^{5c} независимо представляют собой H или галоген, и R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} и R^{5c} независимо представляют собой H или галоген, и R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное конденсированное карбоциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} и R^{5c} представляют собой H и R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное конденсированное карбоциклическое кольцо. Согласно некоторым вариантам реализации R^{5a} и R^{5c} представляют собой H и R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют конденсированное циклопропановое кольцо.

[0105] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей W^2 представляет собой $–CR^{6a}=CR^{6b}–$ и R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{6a} и R^{6b} представляют собой H. Согласно некоторым вариантам реализации R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, необязательно замещенное одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют конденсированное 1,2-фениленовое кольцо, необязательно замещенное одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют  , где p представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4. Согласно некоторым вариантам реализации R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют  , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют  , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген, и p представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам реализации R^{6a} и R^{6b} вместе с

атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют  , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген, и p представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам реализации R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют  . Согласно некоторым вариантам реализации R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют  .

[0106] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей W^2 представляет собой $–N(R^7)–$ и R^7 представляет собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c. Согласно некоторым вариантам реализации R^7 представляет собой H, C_{1-4}алкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c. Согласно некоторым вариантам реализации R^7 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам реализации R^7 представляет собой C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^7 представляет собой метил или 1-метилэтил. Согласно некоторым вариантам реализации R^7 представляет собой $C(O)R^c$. Согласно некоторым вариантам реализации R^7 представляет собой $–C(O)–C_{1-4}$алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^7 представляет собой $–C(O)CH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации R^7 представляет собой SO_2R^c. Согласно некоторым вариантам реализации R^7 представляет собой $–SO_2–C_{1-4}$алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^7 представляет собой $–SO_2CH_3$.

[0107] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически

приемлемых солей W^2 выбран из группы, состоящей из $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, –O–, $–S(O)_n–$, –C(O)–, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)–$ и $–CR^{5a}R^{5b}–O–$; где каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, и R^{5d} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген, гидроксил, циано, $–O–C_{1-4}$алкил или C_{1-4} алкилен-O-C_{1-4}алкил; или R^{5a} и R^{5b}, R^{5c} и R^{5d}, R^{5a} и R^{5c}, или R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-4}алкил; или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо или (ii) 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо или 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил; R^7 представляет собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c; R^c представляет собой C_{1-4}алкил; и n представляет собой 0, 1 или 2.

[0108] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей W^2 выбран из группы, состоящей из $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, –O–, $–S(O)_n–$, –C(O)–, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)–$ и $–CR^{5a}R^{5b}–O–$; где каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, и R^{5d} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген, гидроксил, циано, $–O–C_{1-4}$алкил или C_{1-4} алкилен-O-C_{1-4}алкил; или R^{5a} и R^{5b}, R^{5c} и R^{5d}, R^{5a} и R^{5c}, или R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним-тремя

R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-4}алкил; или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) конденсированное фенильное кольцо или (ii) 5-6-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где конденсированное фенильное кольцо или 5-6-членное конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил; R^7 представляет собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c; Rc представляет собой C_{1-4}алкил; и n представляет собой 0, 1 или 2.

[0109] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей W^2 выбран из группы, состоящей из $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, –O–, $–S(O)_n–$, –C(O)–, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)–$ и $–CR^{5a}R^{5b}–O–$; где каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, и R^{5d} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, галоген, гидроксил или $–O–C_{1-4}$алкил; или R^{5a} и R^{5b}, R^{5c} и R^{5d}, R^{5a} и R^{5c}, или R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо; каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген или C_{1-4}алкил; или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) конденсированное фенильное кольцо или (ii) 5-6-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где конденсированное фенильное кольцо или 5-6-членное конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил; R^7 представляет собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c; R^c представляет собой C_{1-4}алкил; и n равен 0 или 1.

[0110] В некоторых вариантах реализации W^2 выбран из группы, состоящей из –$CR^{5a}R^{5b}$–, –$CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}$–, –$CR^{6a}$=$CR^{6b}$–, –$N(R^7)$–, –O–, –$S(O)_n$–, –C(O)–, –$CR^{5a}R^{5b}$–C(O)– и –$CR^{5a}R^{5b}$–O–; где каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой H, –CH_3, галоген, гидроксил или –OCH_3; или R^{5a} и R^{5b}, R^{5c} и R^{5d}, R^{5a} и R^{5c}, или R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо; каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген или CH_3; или R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) конденсированное фенильное кольцо или (ii) 5-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где конденсированное фенильное кольцо или 5-6-членное конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или CH_3; R^7 представляет собой H, –CH_3, –$CH(CH_3)_2$, –CF_3, –C(O)R^c или –SO_2R^c; R^c представляет собой –CH_3; и n равен 0 или 1.

[0111] В некоторых вариантах реализации изобретения W^2 выбран из группы, состоящей из –$CR^{5a}R^{5b}$–, –$CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}$–, –$CR^{6a}$=$CR^{6b}$–, –$N(R^7)$–, –O–, –$S(O)_n$–, –C(O)–, –$CR^{5a}R^{5b}$–C(O)– и –$CR^{5a}R^{5b}$–O–; где каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой H, –CH_3, галоген, гидроксил или –OCH_3; каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H, галоген или –CH_3; R^7 представляет собой H, –CH_3, –$CH(CH_3)_2$, –CF_3, –C(O)R^c или –SO_2R^c; R^c представляет собой –CH_3; и n равен 0 или 1.

[0112] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей X представляет собой –$CR^{8a}R^{8b}$– и R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4} алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, C_{1-4}алкил или галоген. Согласно некоторым вариантам

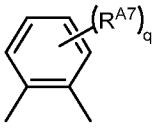
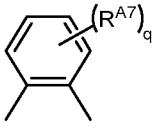
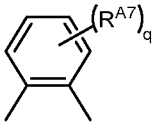
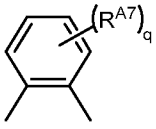
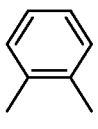
реализации R^{8a} представляет собой H, фтор или гидроксил, и R^{8b} представляет собой H или фтор. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} и R^{8b} представляют собой H. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} и R^{8b} представляют собой фтор. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} представляет собой H, и R^{8b} представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} представляет собой H, и R^{8b} представляет собой фтор. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} представляет собой H, и R^{8b} представляет собой гидроксил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} представляет собой H, и R^{8b} представляет собой C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} представляет собой H, и R^{8b} представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} представляет собой галоген, и R^{8b} представляет собой C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} представляет собой фтор, и R^{8b} представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное насыщенное спирокольцо, содержащее 0 гетероатомов, где спирокольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклопропановое кольцо.

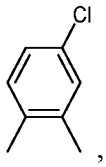
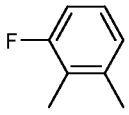
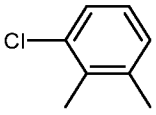
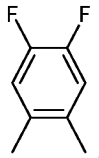
[0113] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически

приемлемых солей Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–$ и R^{9a} и R^{9b} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{9a} и R^{9b} независимо представляют собой H или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{9a} и R^{9b} представляют собой H. Согласно некоторым вариантам реализации R^{9a} и R^{9b} представляют собой C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{9a} представляет собой H, и R^{9b} представляет собой C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{9a} представляет собой H, и R^{9b} представляет собой метил.

[0114] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–CR^{9c}R^{9d}–$ и R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} независимо представляют собой H или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} представляют собой H.

[0115] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей Z представляет собой $–CR^{10a}=CR^{10b}–$ и R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо или гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где ароматическое или гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами, к которым

каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, необязательно замещенное одним-четырьмя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют конденсированное 1,2-фениленовое кольцо, необязательно замещенное одним-четырьмя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют  , где q представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4. Согласно некоторым вариантам реализации R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют  , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген. Согласно некоторым вариантам реализации R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют  , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген, и q представляет собой 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам реализации R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют  , где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген, и q представляет собой 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам реализации R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют  . Согласно некоторым вариантам реализации R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами, к которым

каждый из них присоединен, образуют  ,  или  . Согласно некоторым вариантам реализации R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют  .

[0116] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–$, $–CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}–$, или $–CR^{10a}=CR^{10b}–$; где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген; или R^{9a} и R^{9b}, или R^{9c} и R^{9d} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A6}, где каждый R^{A6} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил; или R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, (ii) 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, или (iii) 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо или 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил.

[0117] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb** или **VIII** или их фармацевтически приемлемых солей Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–$, $–CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}–$ или $–CR^{10a}=CR^{10b}–$; где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} каждый независимо представляет собой H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2 или галоген; или R^{9a} и R^{9b} или R^{9c} и R^{9d} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо; R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген или CH_3; или R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) конденсированное фенильное кольцо или (ii) 5-6-членное конденсированное гетероароароматическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанное конденсированное фенильное кольцо или конденсированное гетероароароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя R^7, где каждый из R^{A7} независимо представляет собой галоген или CH_3.

[0118] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb** или **VIII** или их фармацевтически приемлемых солей

R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или -O-C_{1-4}алкил;

X представляет собой связь или $CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген, или R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо;

W^1 представляет собой связь или $–CR^{4a}R^{4b}–$; где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_{1-6}алкил или галоген;

W^2 выбран из группы, состоящей из $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, –O–, $–S(O)_n–$, –C(O)–, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)–$ и $–CR^{5a}R^{5b}–O–$; где каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}

и R^{5d} независимо представляет собой H, C_{1-4}алкил, галоген, гидроксил или –O–C_{1-4}алкил; каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляют собой H, галоген или C_{1-4}алкил; R^7 представляет собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, C(O)R^c или SO_2R^c; R^c представляет собой C_{1-4}алкил; и n представляет собой 0 или 1; и

Z представляет собой –$CR^{9a}R^{9b}$–, –$CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}$– или –$CR^{10a}$=$CR^{10b}$–; где каждый из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген; или R^{9a} и R^{9b} или R^{9c} и R^{9d} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо; и R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил.

[0119] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb** или **VIII** или их фармацевтически приемлемых солей

R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или -O-C_{1-4}алкил;

X представляет собой связь или $CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген;

W^1 представляет собой связь или –$CR^{4a}R^{4b}$–; где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_{1-6}алкил или галоген;

W^2 представляет собой –$CR^{5a}R^{5b}$–; где каждый R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой H, C_{1-4}алкил, галоген, гидроксил или –O–C_{1-4}алкил; и

Z представляет собой –$CR^{9a}R^{9b}$–; где R^{9a} и R^{9b} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген.

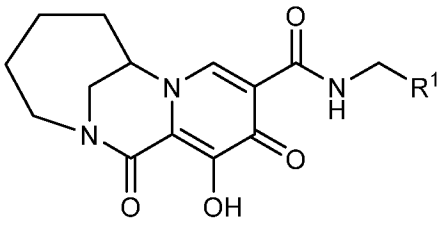
[0120] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей R^a независимо представляет собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-6}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c.

[0121] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей R^b представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^b представляет собой C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^b представляет собой метил.

[0122] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей R^c представляет собой C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^c представляет собой метил. Согласно некоторым вариантам реализации R^c представляет собой –O–C_{1-4}алкил.

[0123] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb** или **VIII**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемых солей n равен 0. Согласно некоторым вариантам реализации n представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам реализации n представляет собой 2.

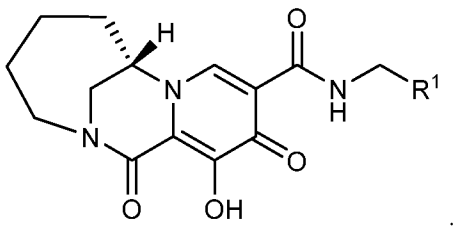
[0124] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb** или **VIII** представляет собой соединение формулы (**IX**):



IX

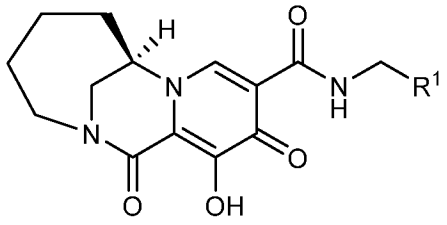
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 представляет собой H или C_{6-10}арил, где C_{6-10}арил необязательно замещен одним-четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано, –O–C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкил-O-C_{1-4}алкил.

[0125] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII** или **IX** представляет собой соединение формулы (**IXa**):



IXa

[0126] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII** или **IX** представляет собой соединение формулы (**IXb**):

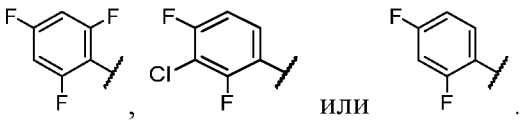


IXb

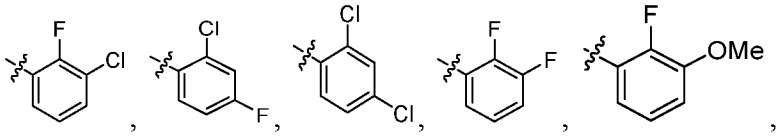
или его фармацевтически приемлемую соль, где R^1 представляет собой H или C_{6-10}арил, где C_{6-10}арил необязательно замещен одним-четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано, –O–C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкил-O-C_{1-4}алкил.

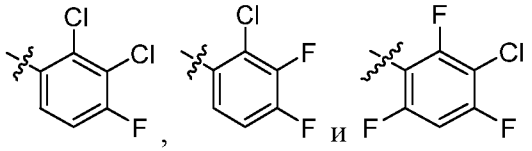
[0127] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa** или **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемой соли R^1 представляет собой H. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой C_{6-10}арил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано, –O–C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкил-O-C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил

или –O–C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или -O-C_{1-4}алкил. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя галогенами. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фенил, замещенный двумя или тремя галогенами, выбранными из хлора и фтора. Согласно некоторым вариантам реализации R^1 представляет собой

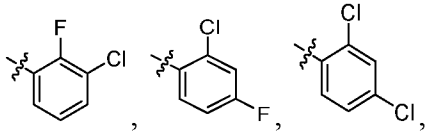


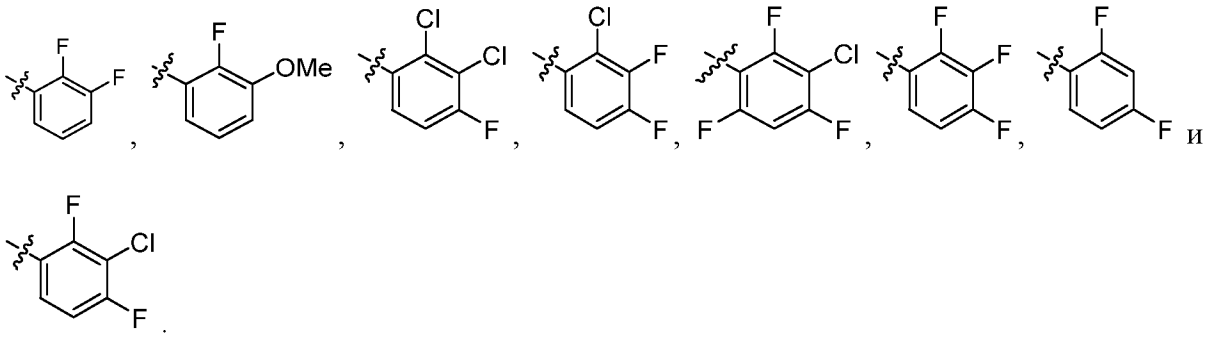
[0128] В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** R^1 выбран из группы, состоящей из



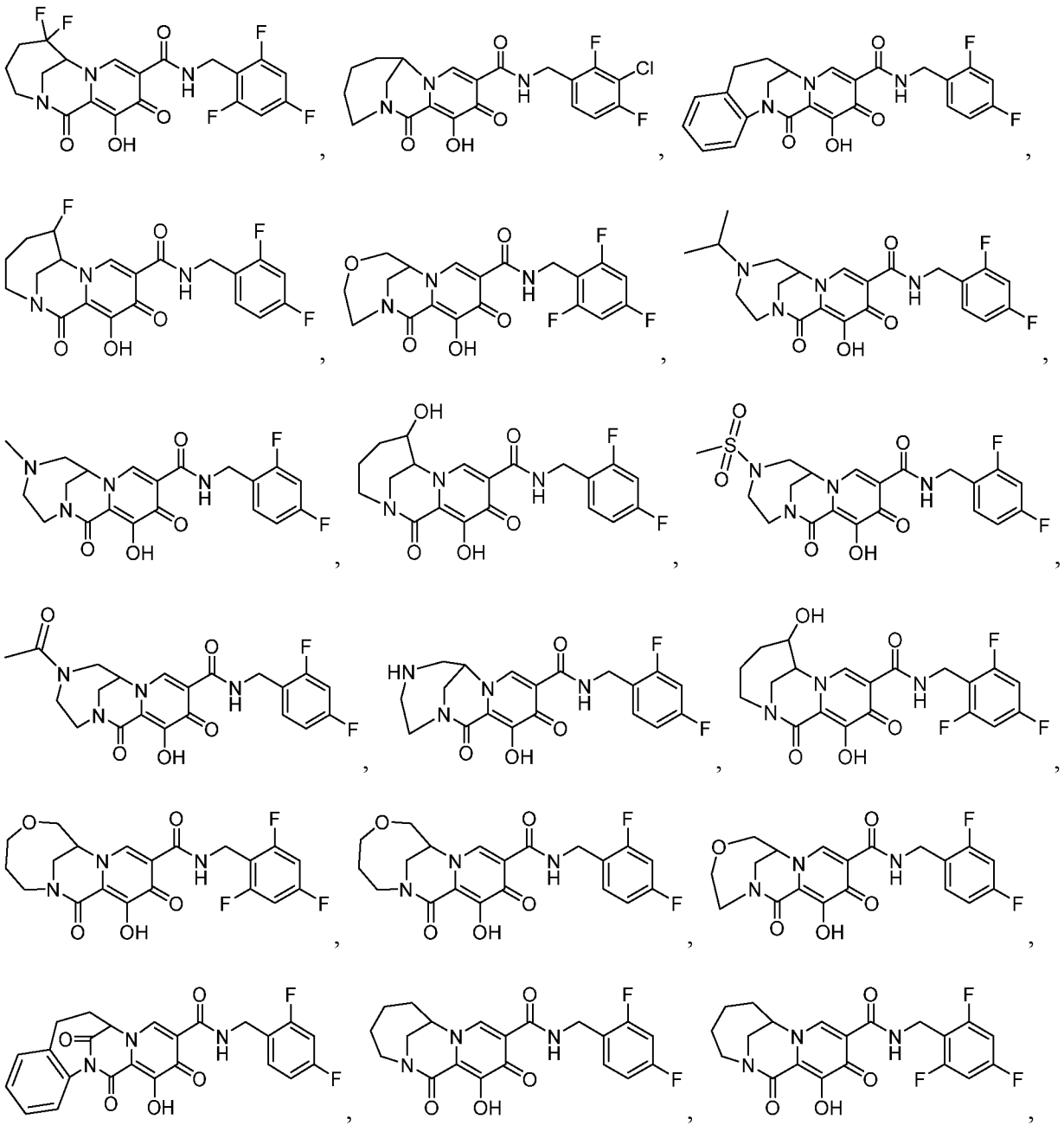


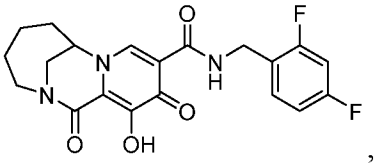
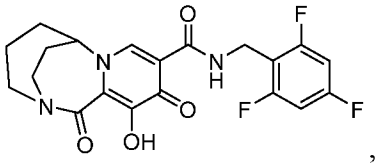
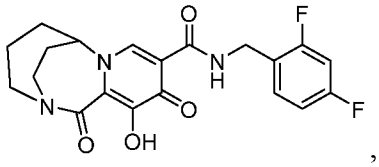
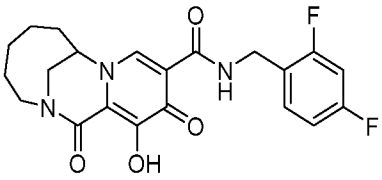
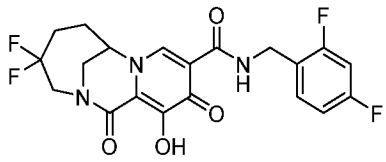
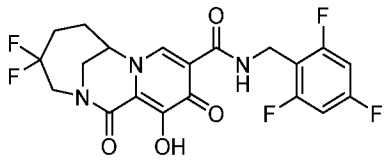
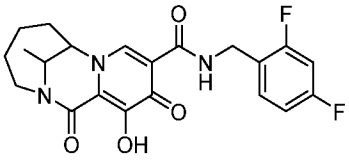
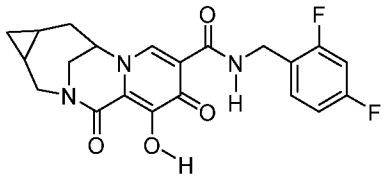
. В некоторых вариантах реализации соединений формулы **I** или **II** R^1 выбран из группы, состоящей из



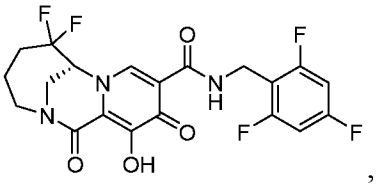
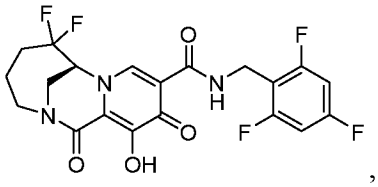
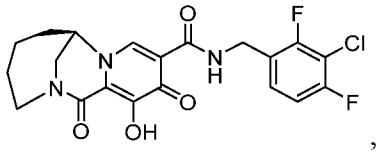
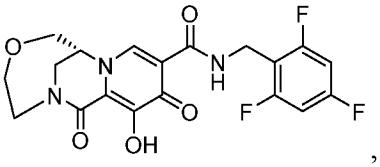
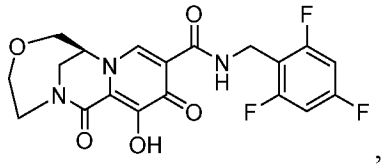
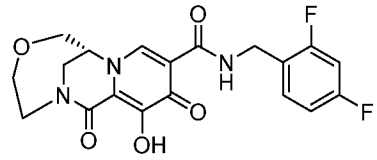
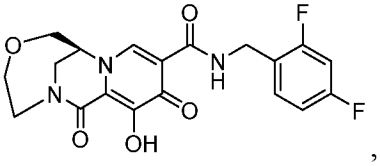
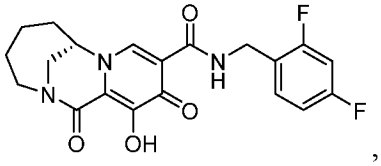
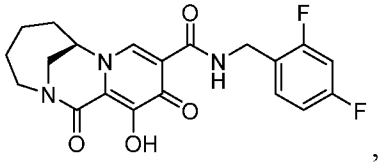
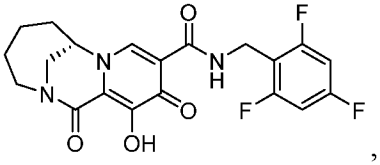
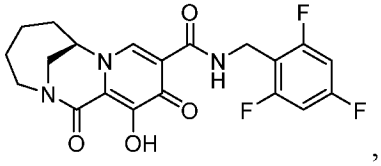
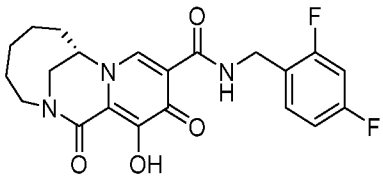
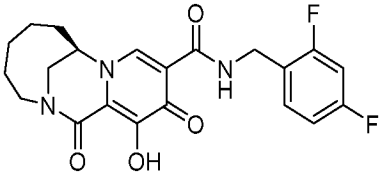
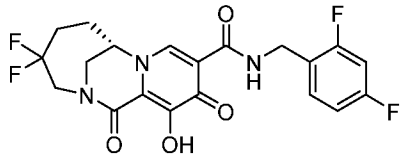
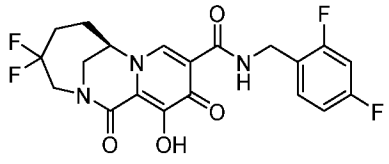


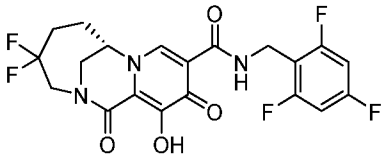
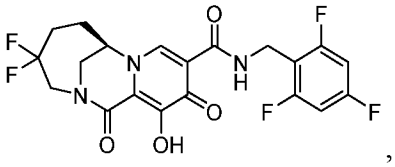
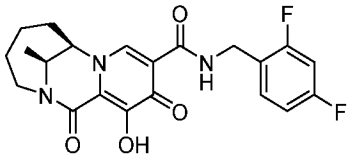
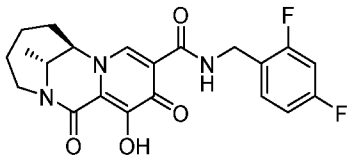
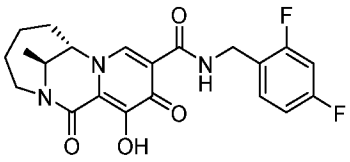
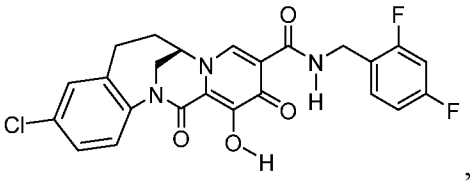
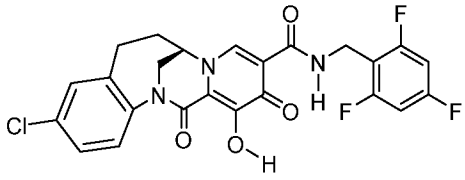
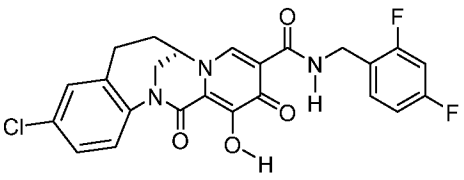
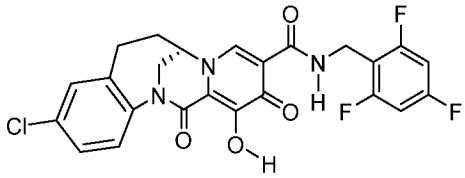
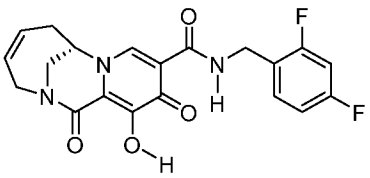
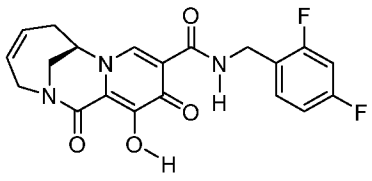
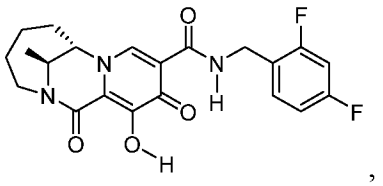
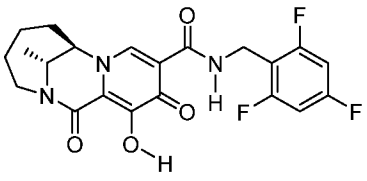
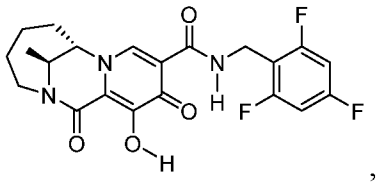
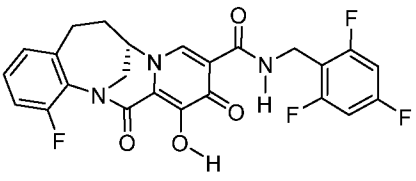
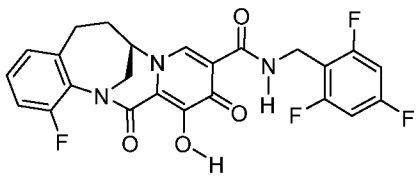
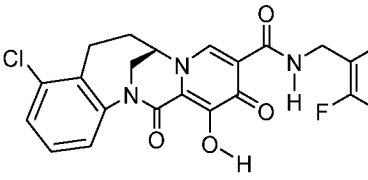
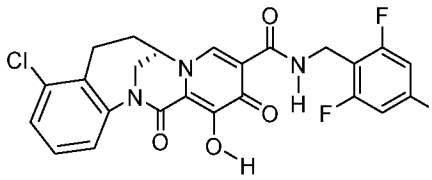
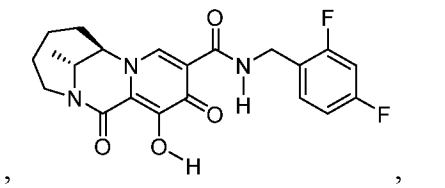
[0129] Согласно некоторым вариантам реализации указанные соединения имеют формулу:




,

,

,

,

,

,

или

.

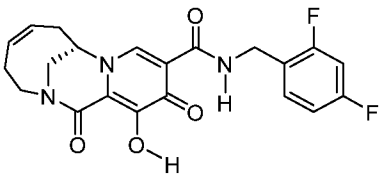
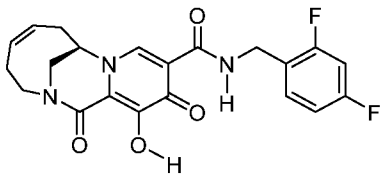
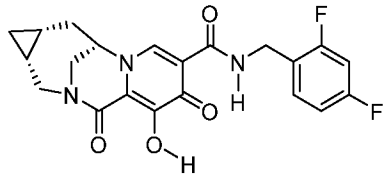
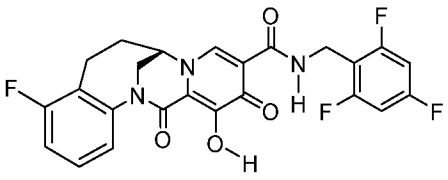
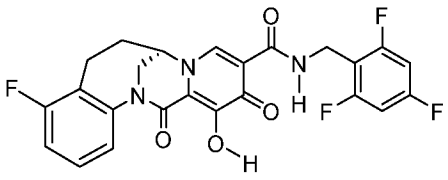
[0130] Согласно некоторым вариантам реализации указанные соединения имеют формулу:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

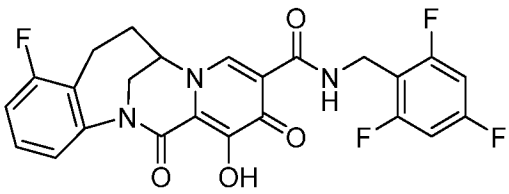
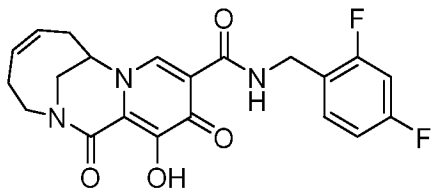
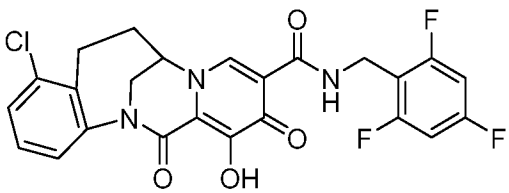
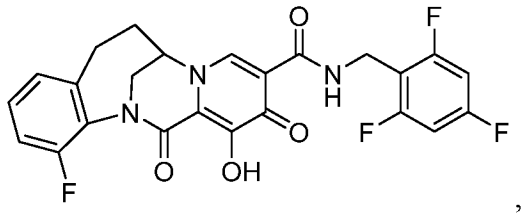
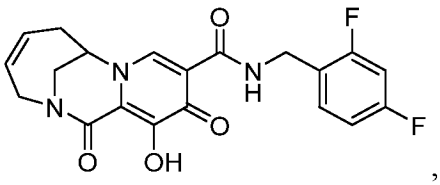
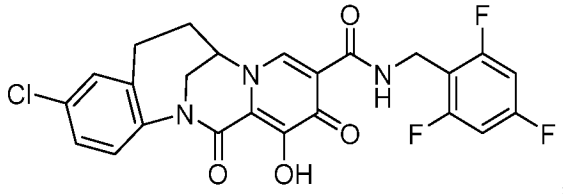
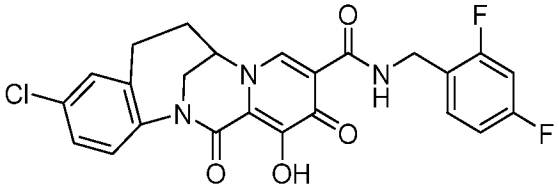
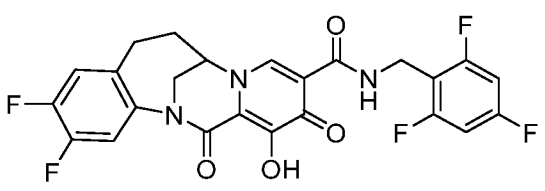
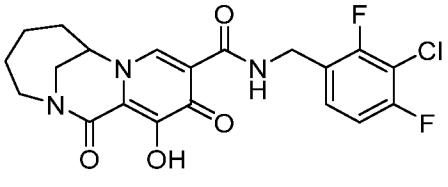
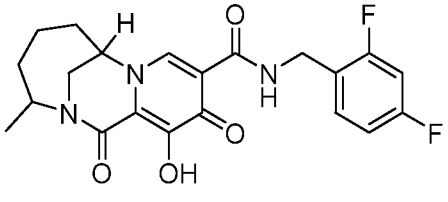

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

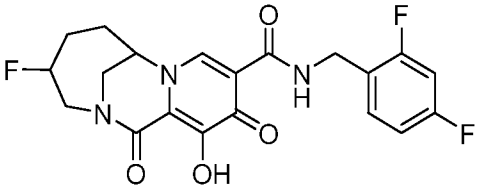
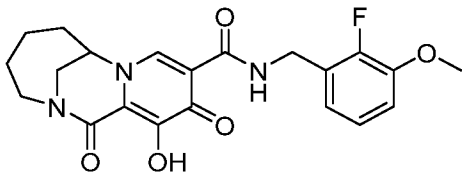
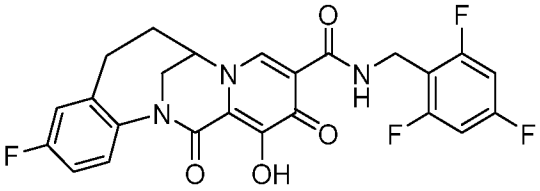
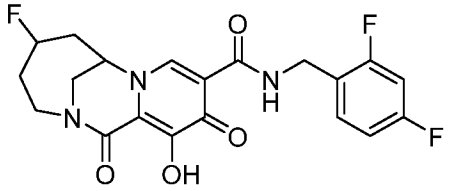
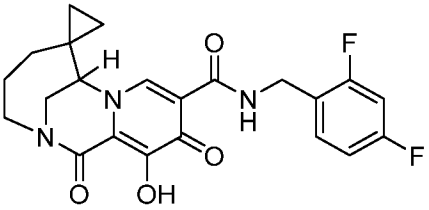
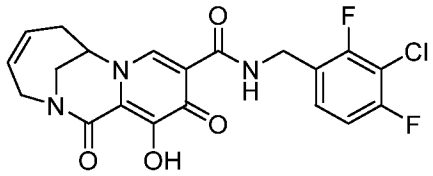
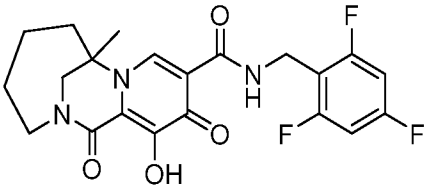
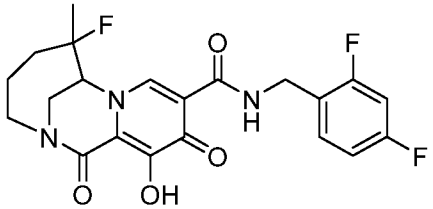
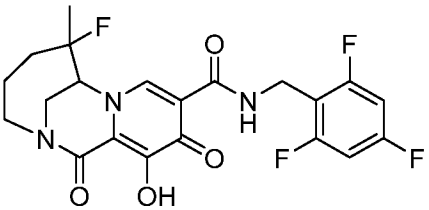
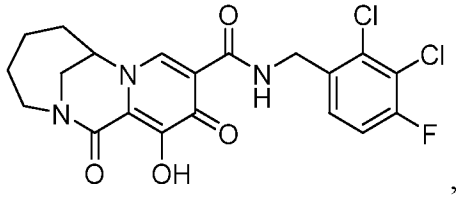
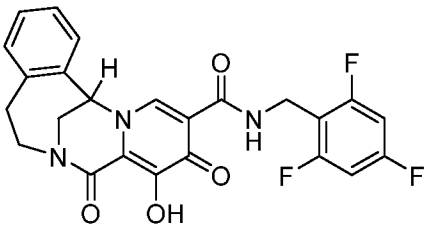
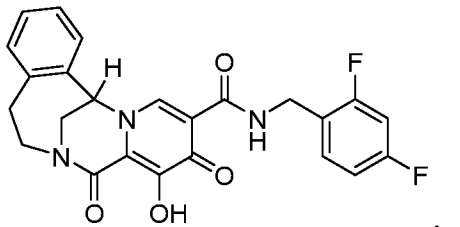
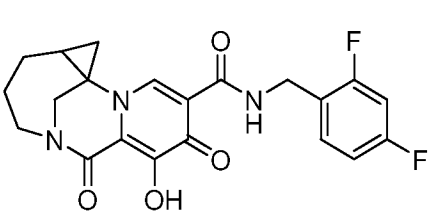
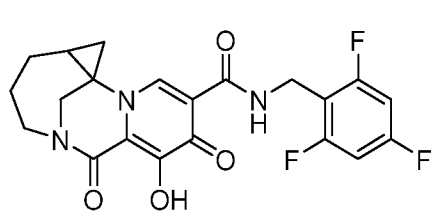
,

,


,

,

,

или

.

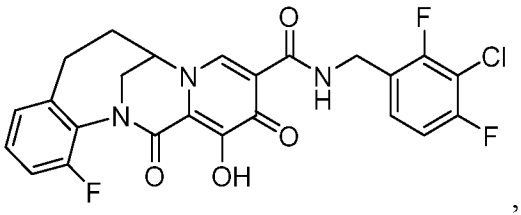
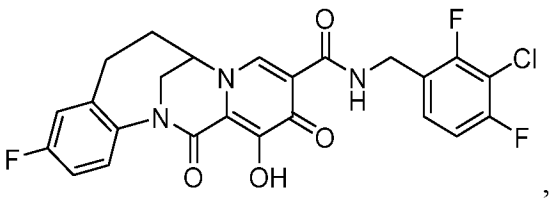
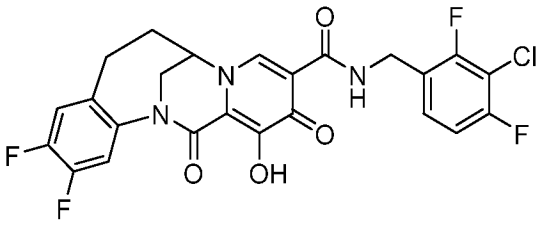
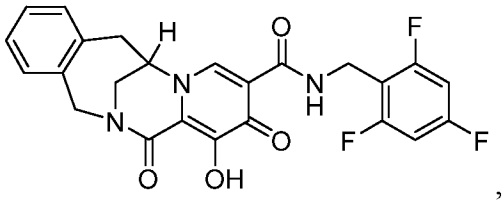
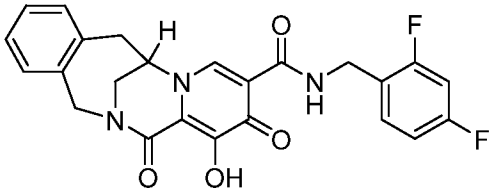
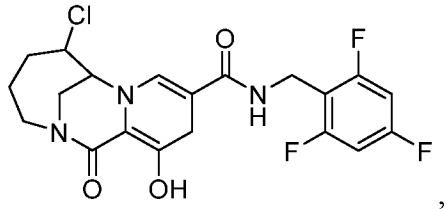
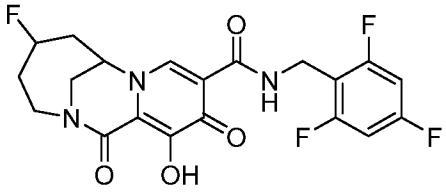
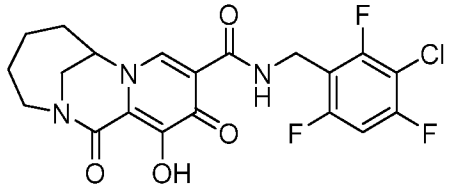
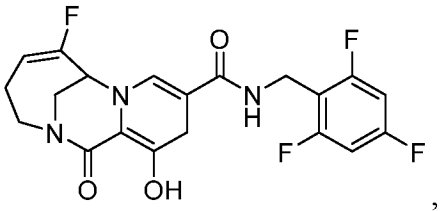
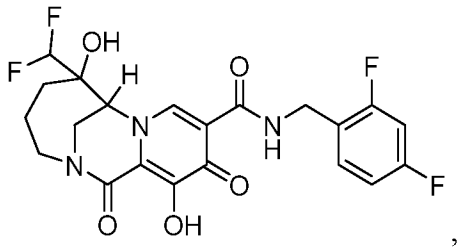
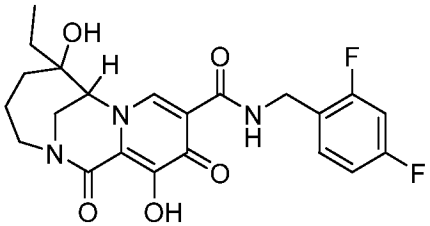
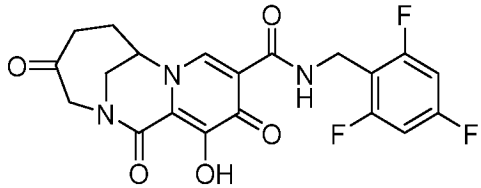
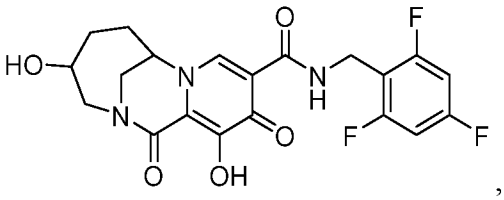
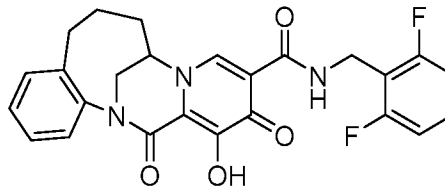
[0131] В некоторых вариантах реализации соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** выбрано из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

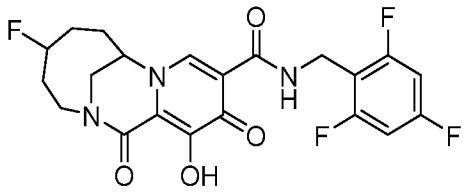
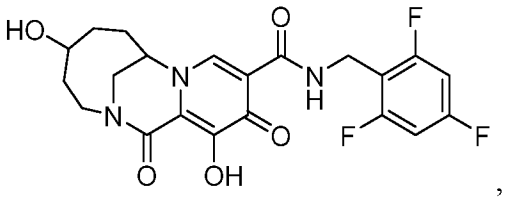
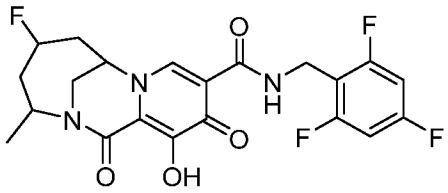
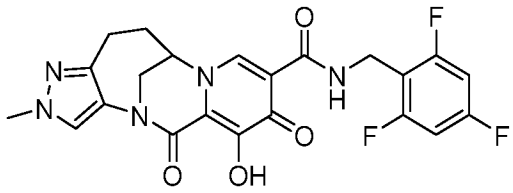
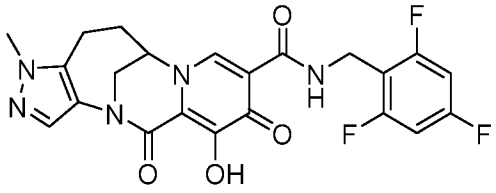
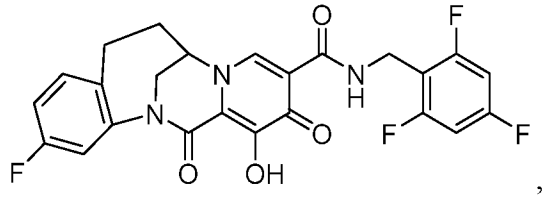
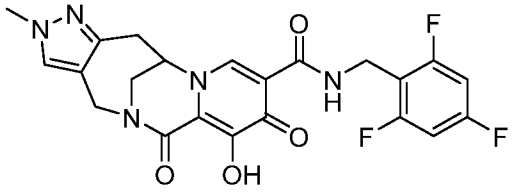
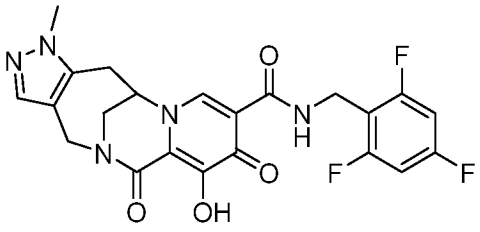
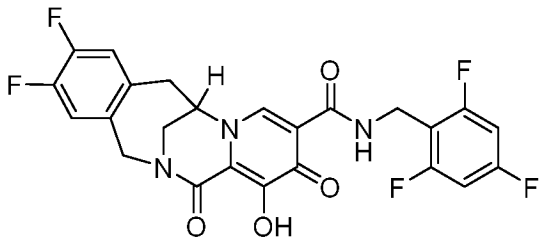
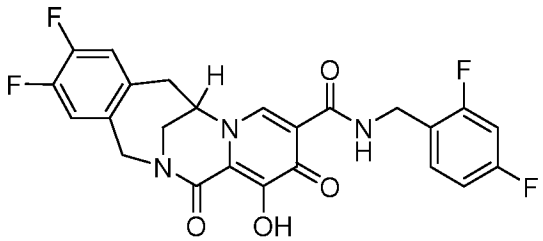
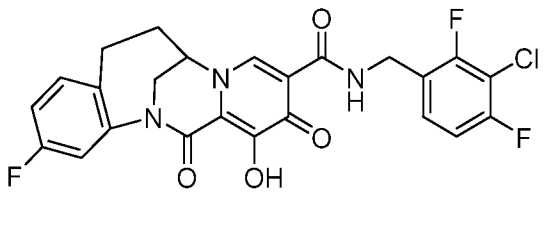
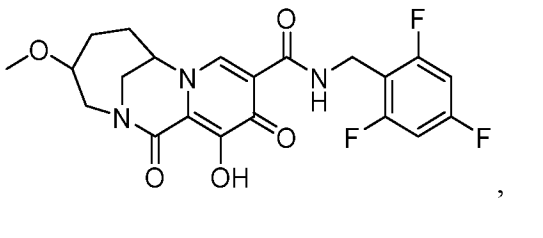
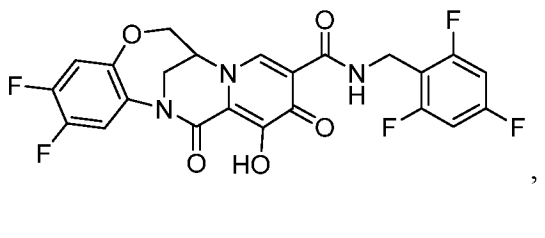
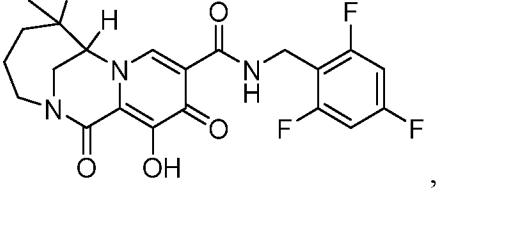
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

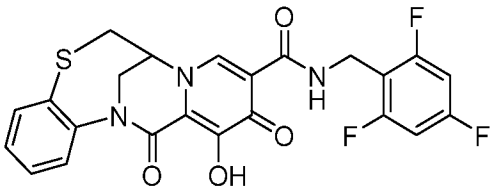
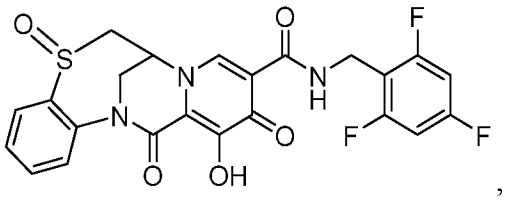
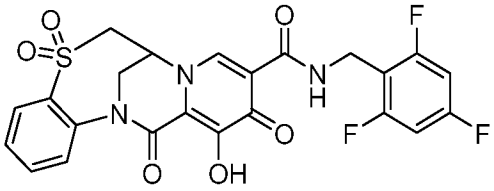
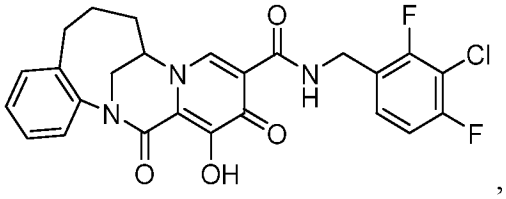
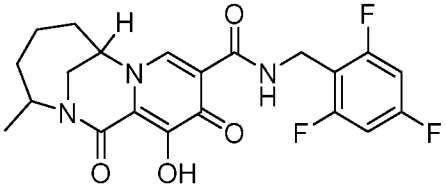
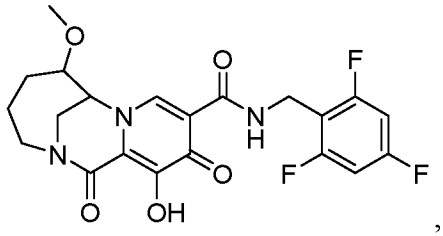
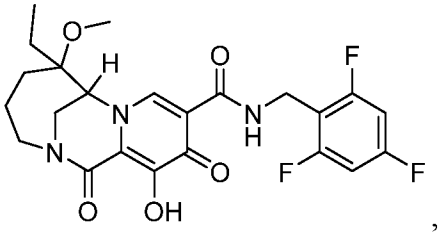
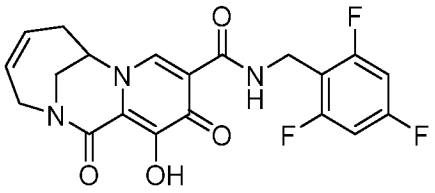
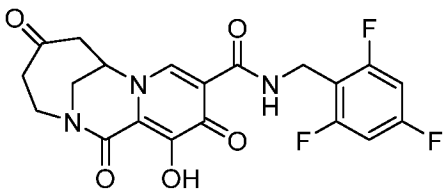
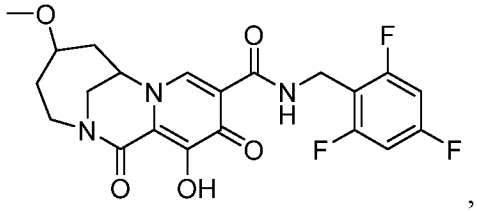
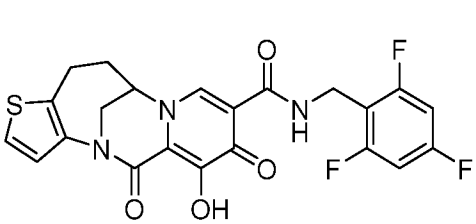
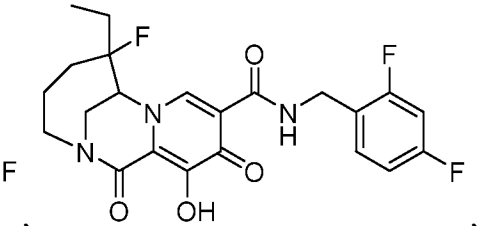
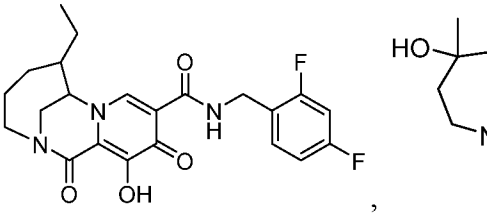
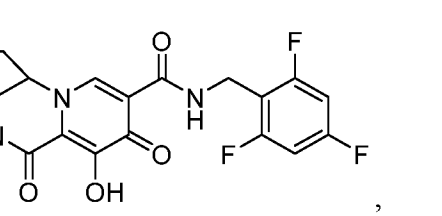
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

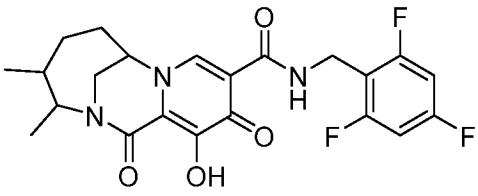
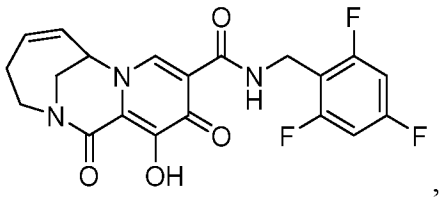
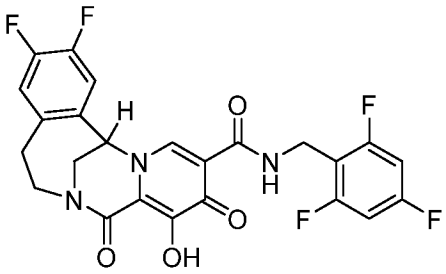
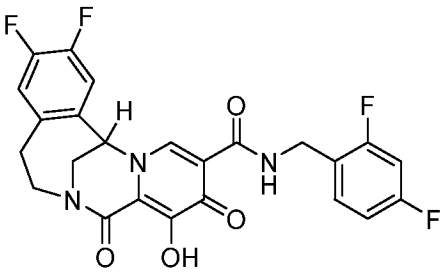
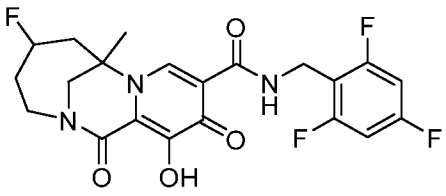
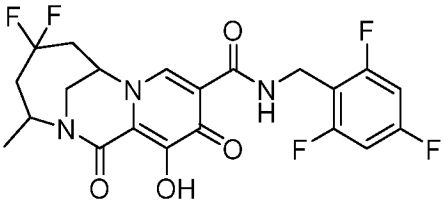
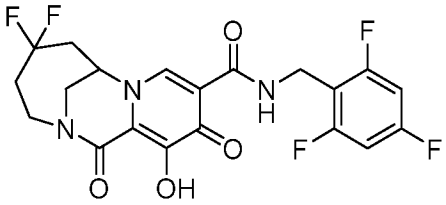
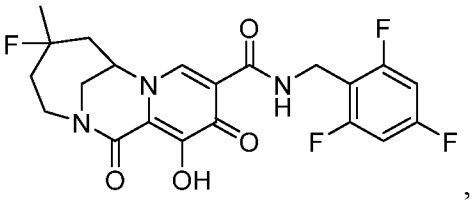
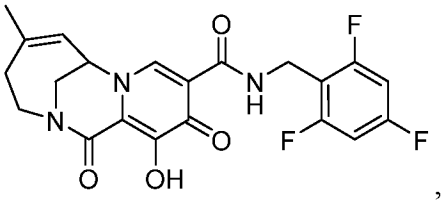
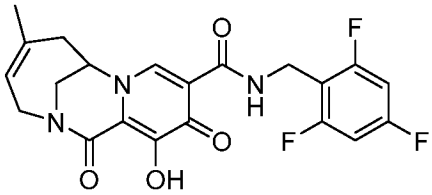
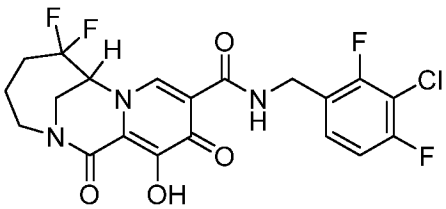
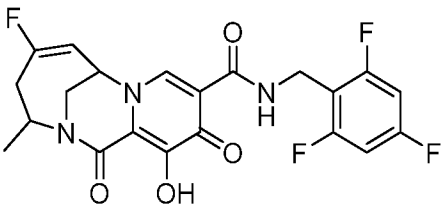
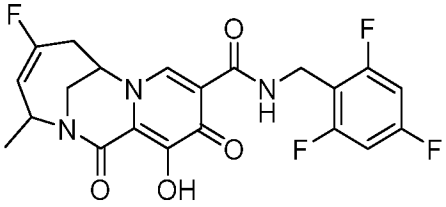
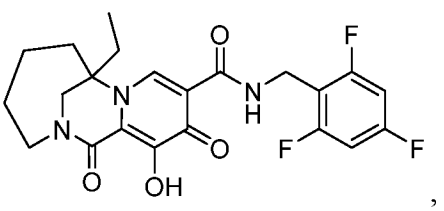
,

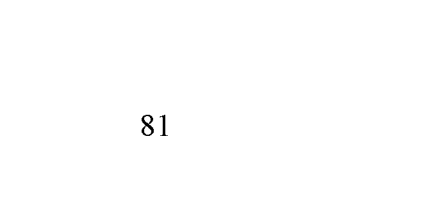
,

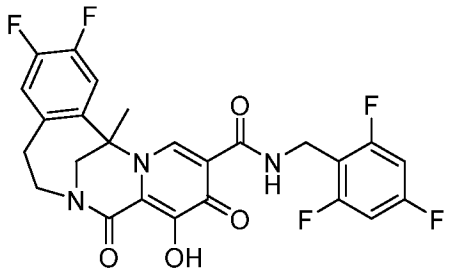
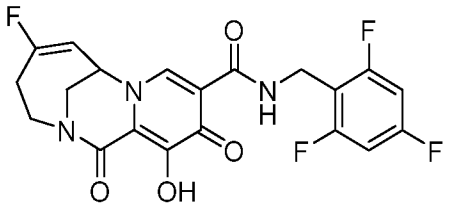
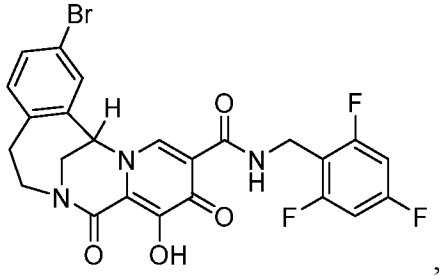
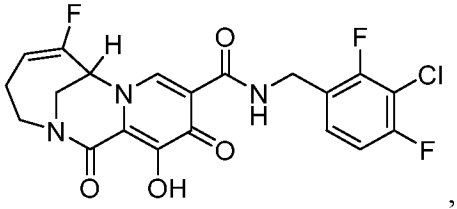
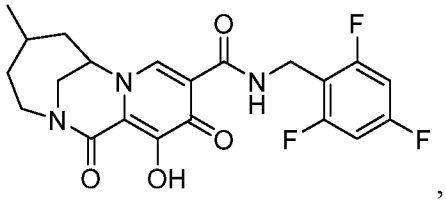
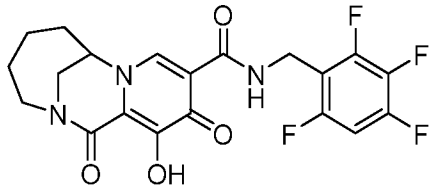
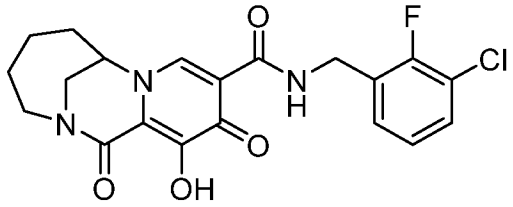
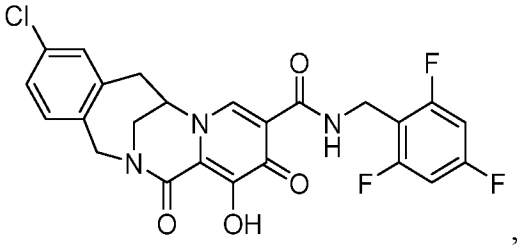
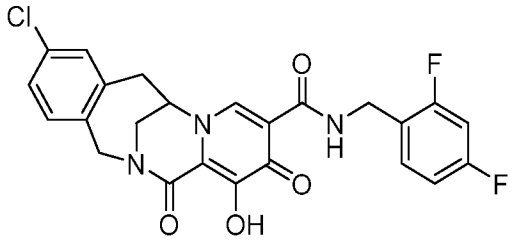
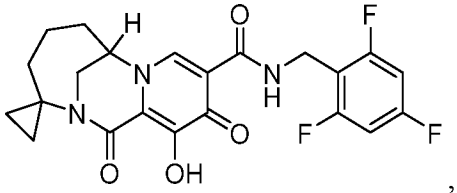
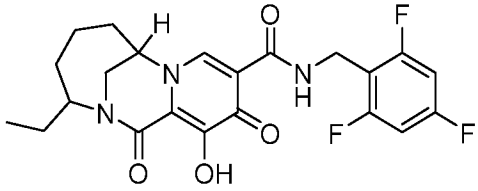
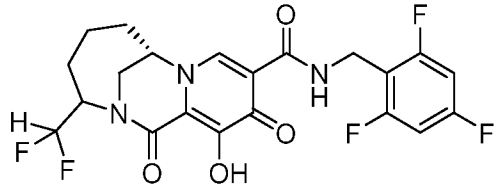
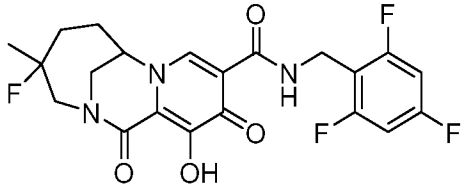
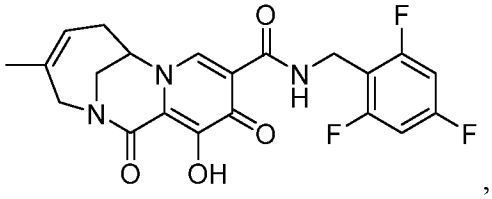

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

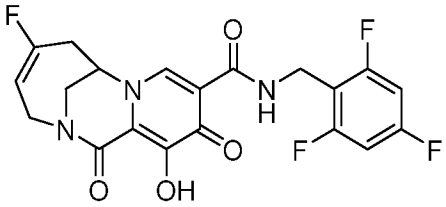
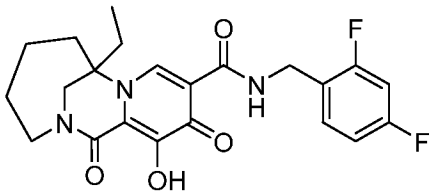
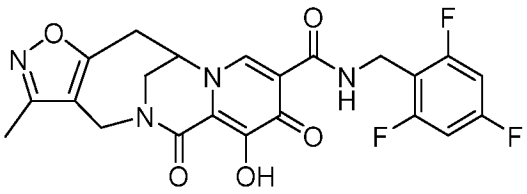
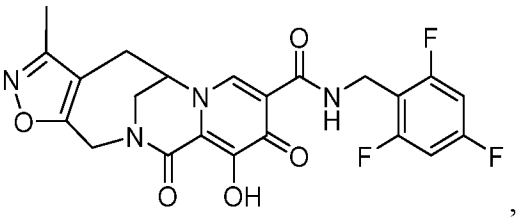
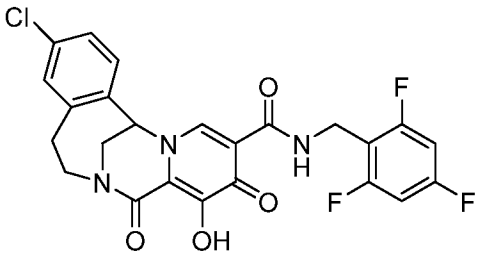
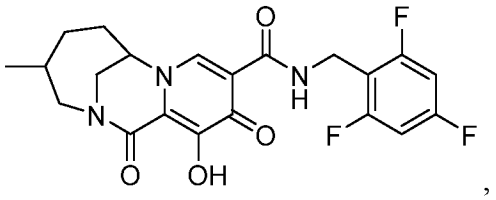
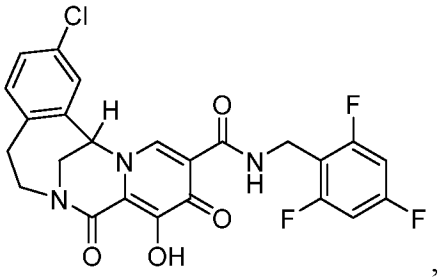
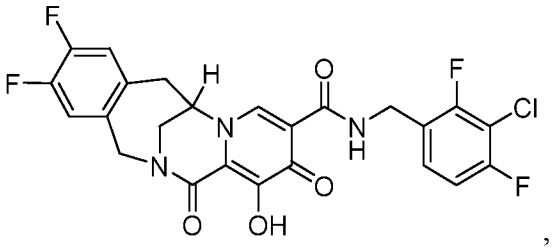
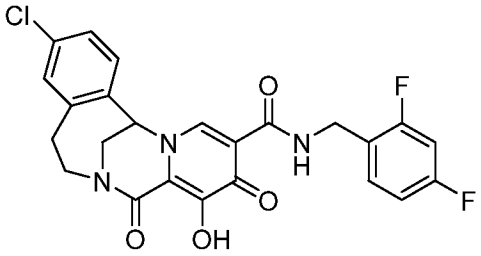
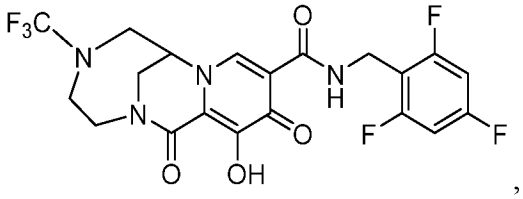
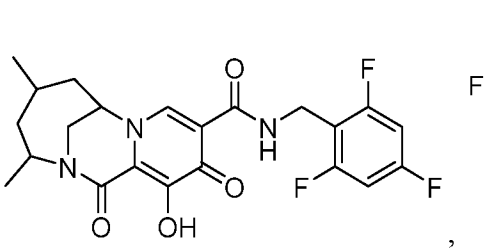
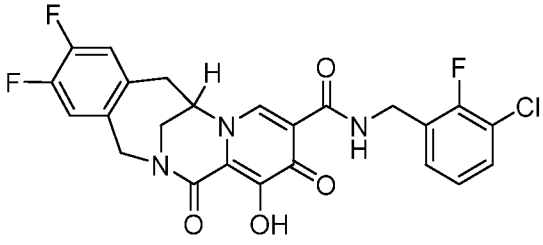
,

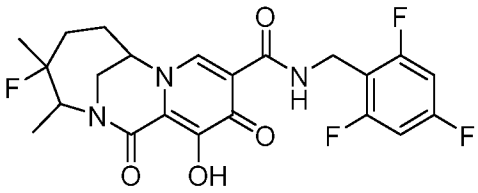
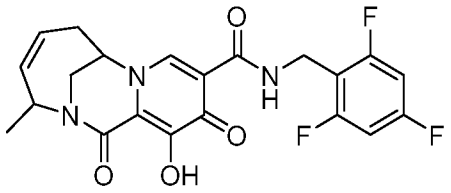
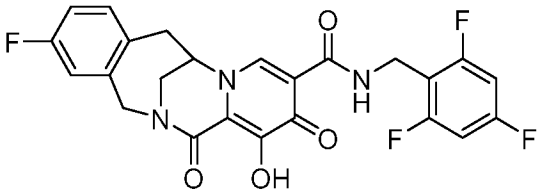
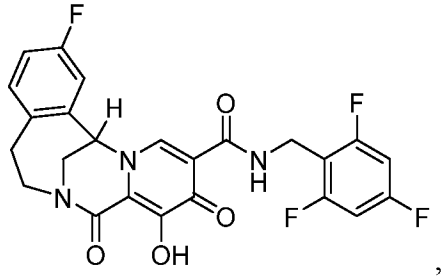
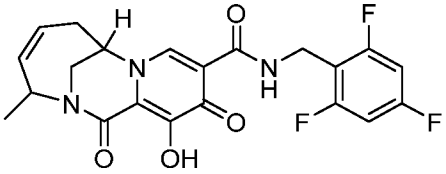
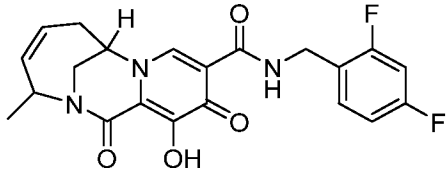
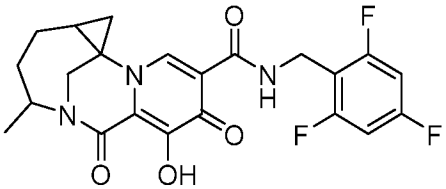
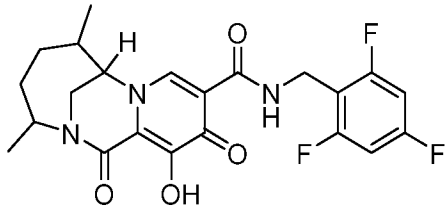
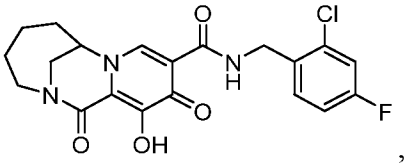
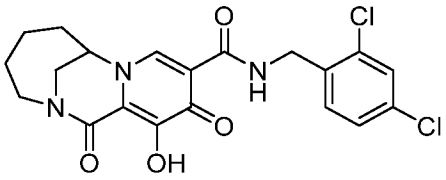
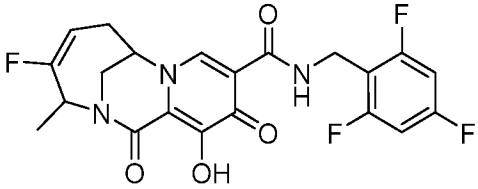
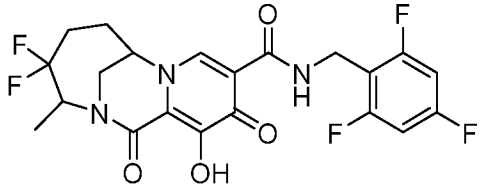
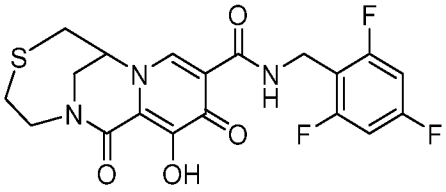
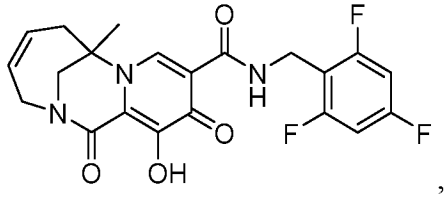
,

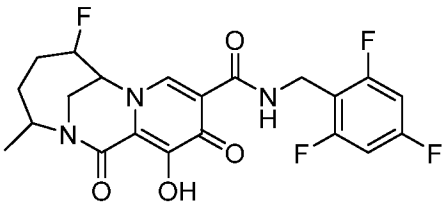
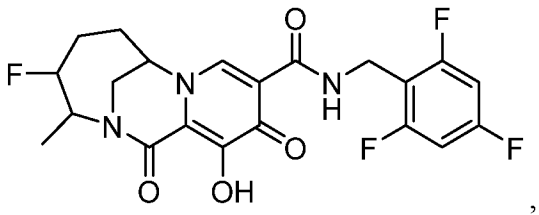
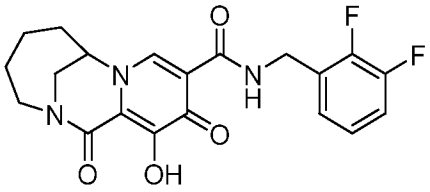
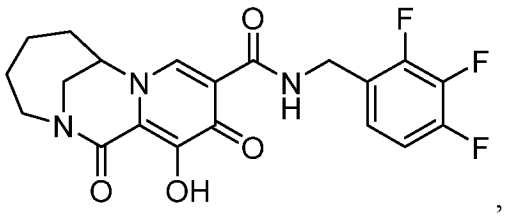
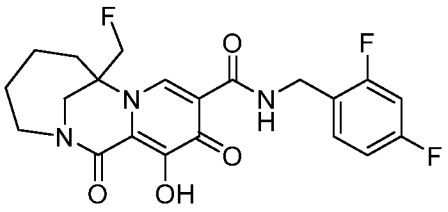
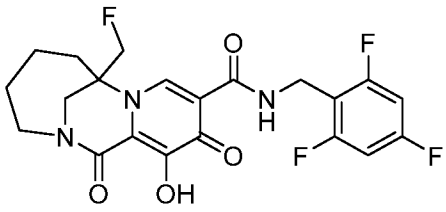
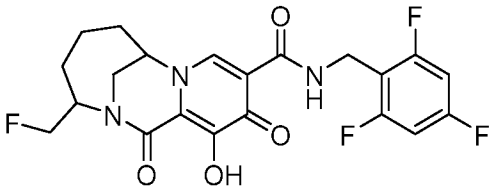
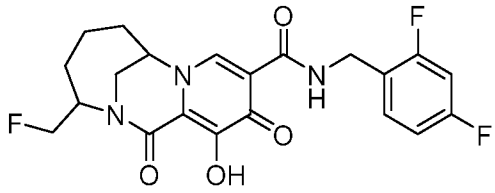

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

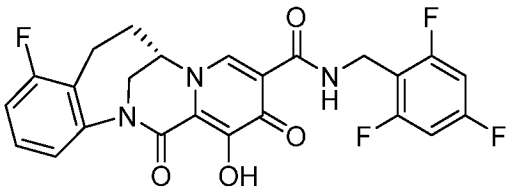
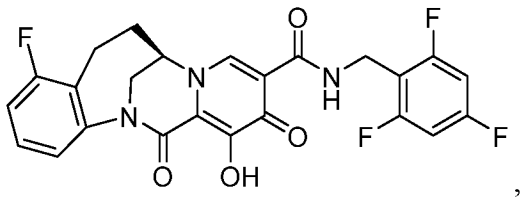
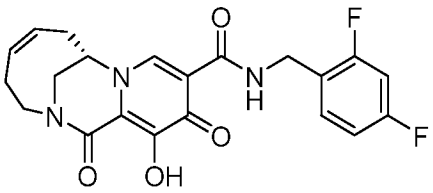
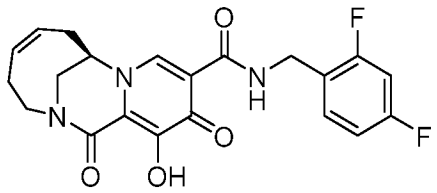

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

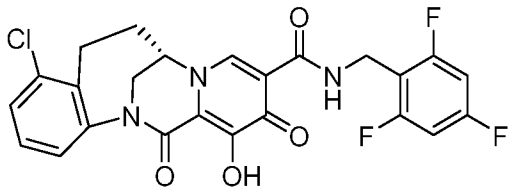
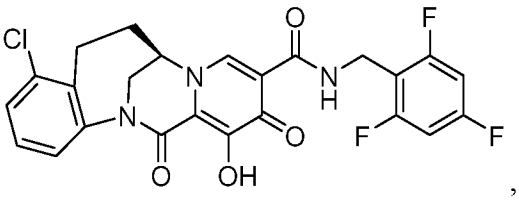
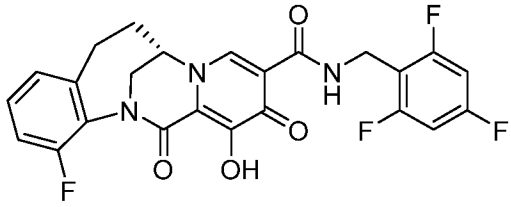
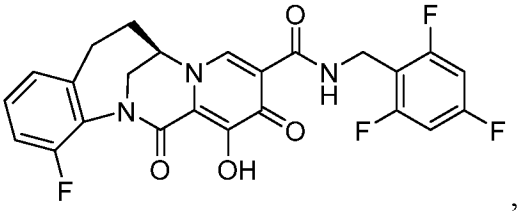
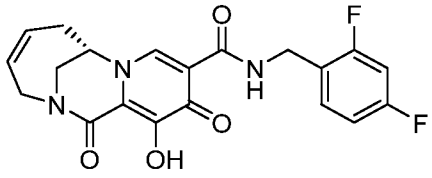
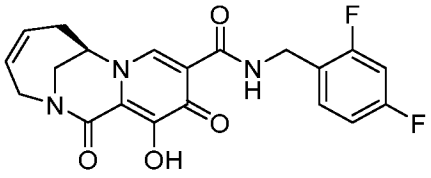
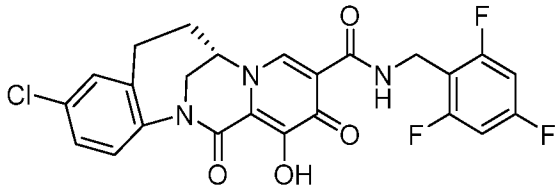
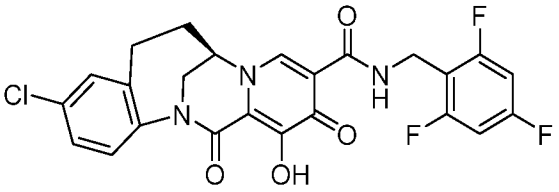
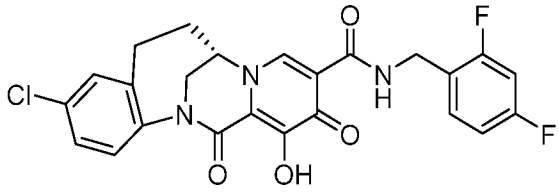
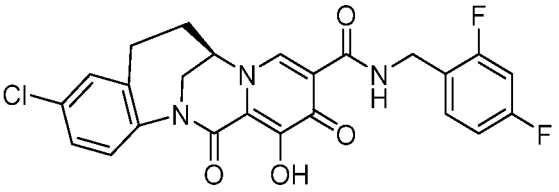
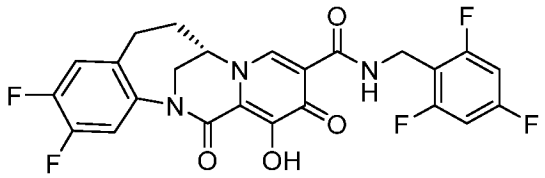
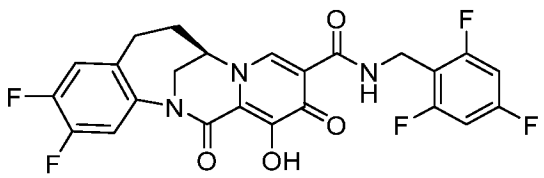
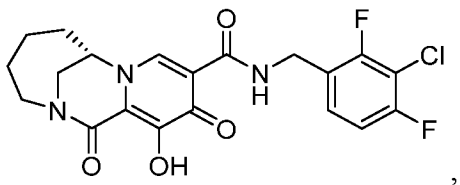
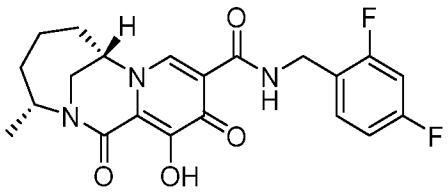
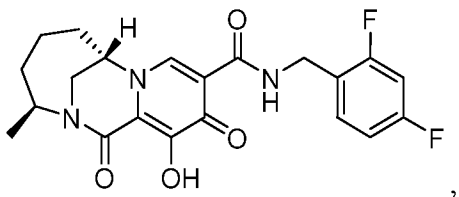
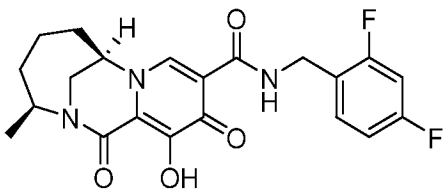

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

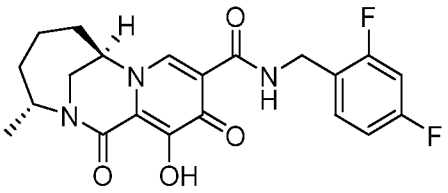
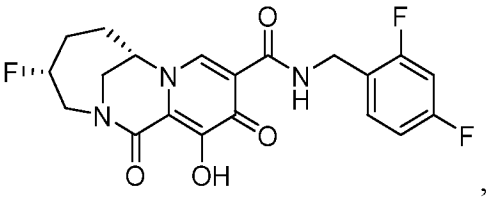
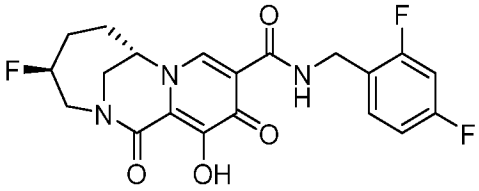
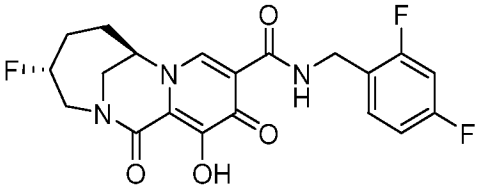
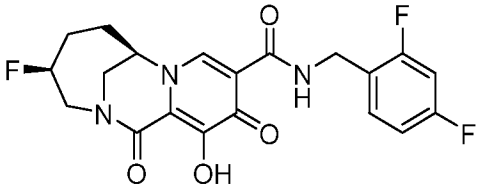
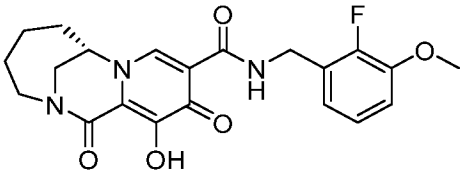
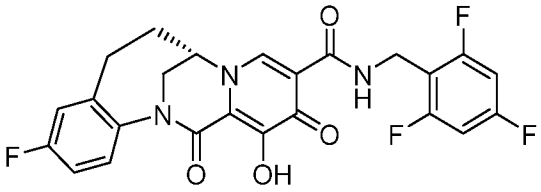
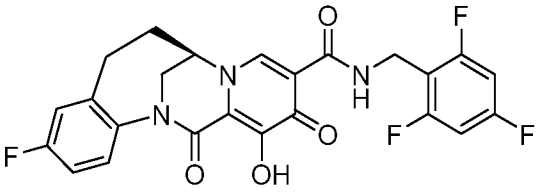
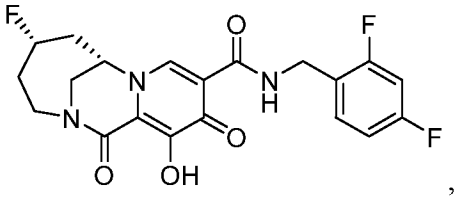
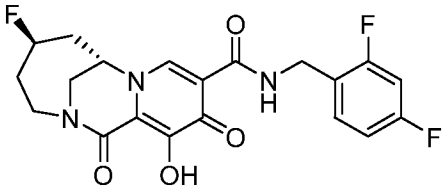
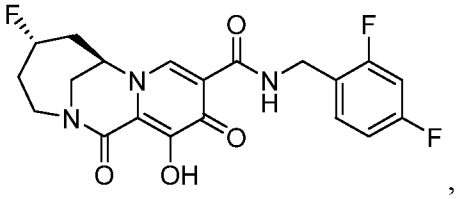
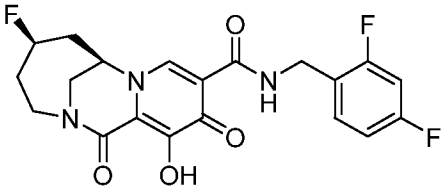
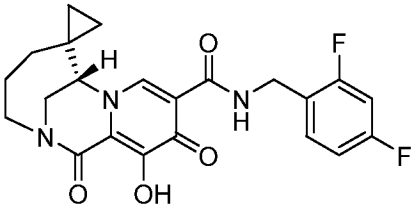
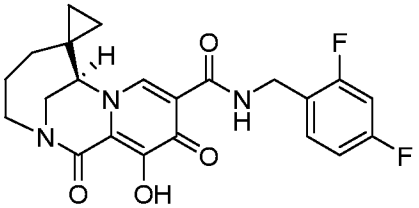
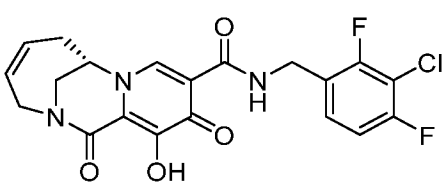
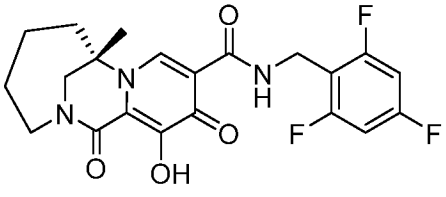

,

,

,

,

,

,

и

, или их

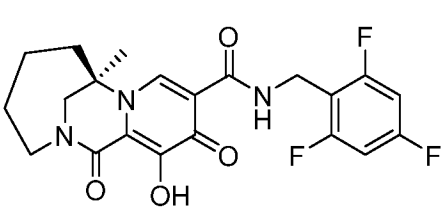
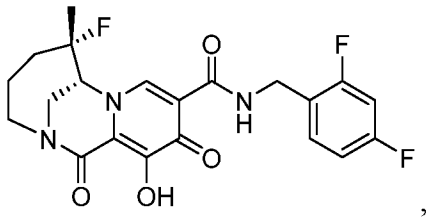
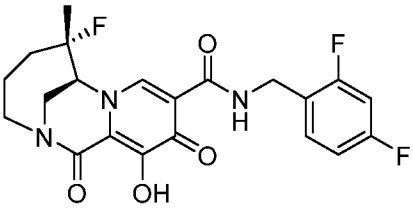
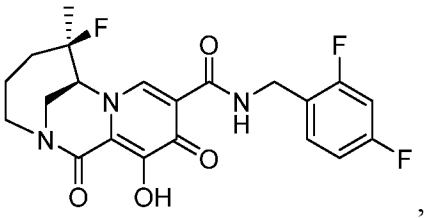
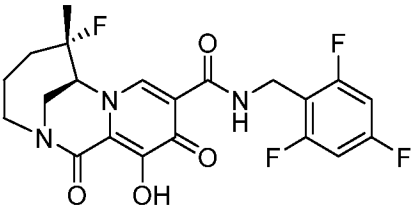
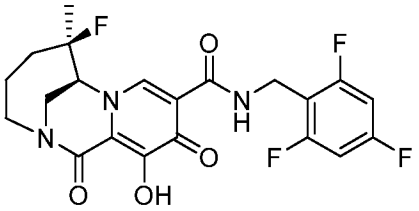
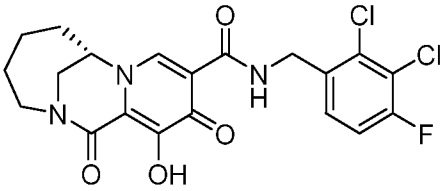
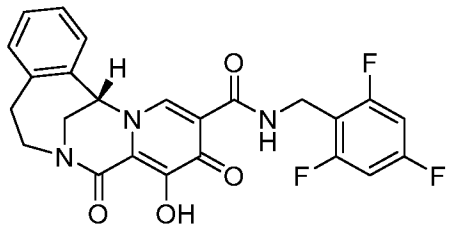
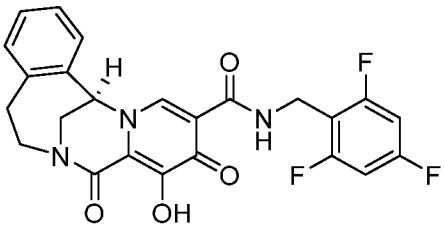
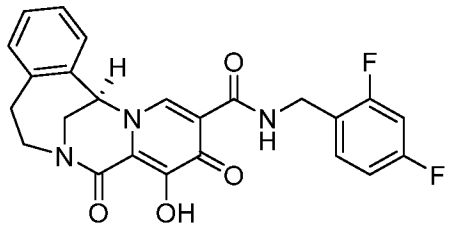
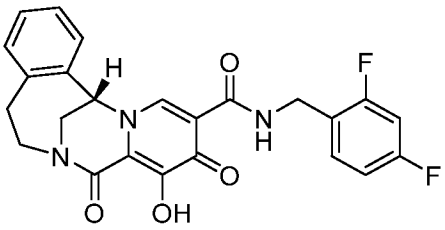
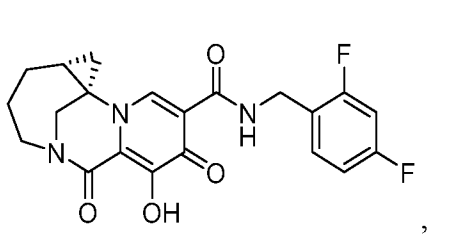
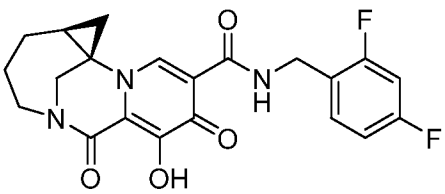
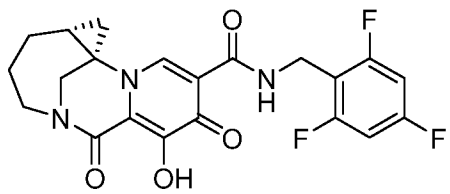
фармацевтически приемлемых солей.

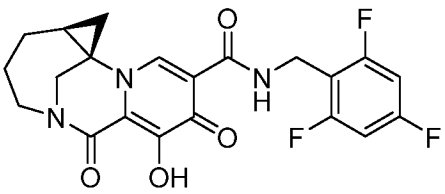
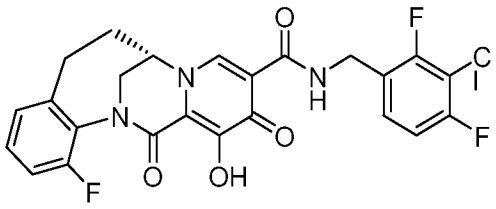
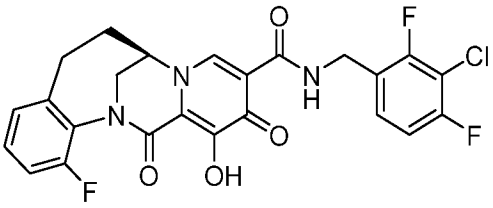
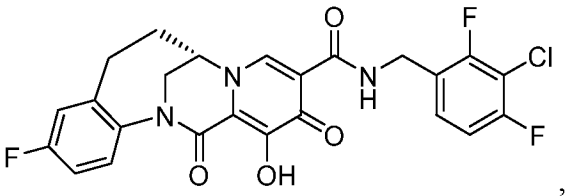
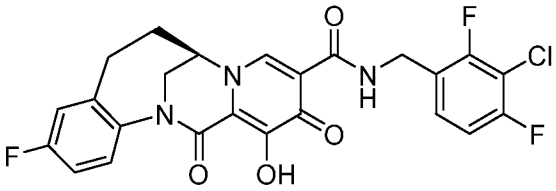
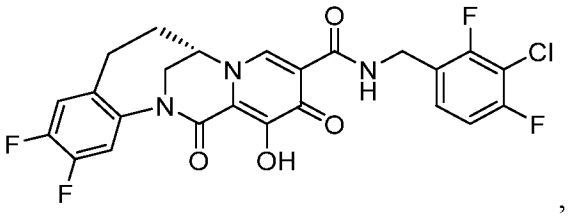
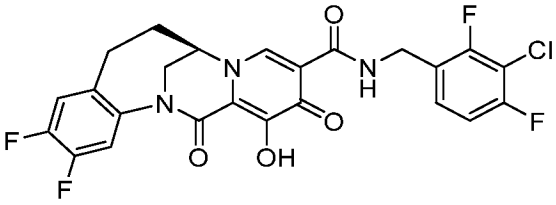
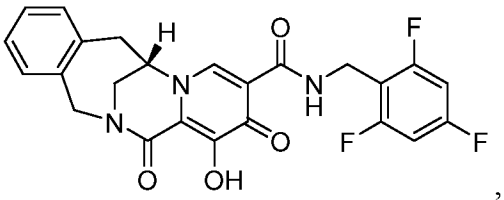
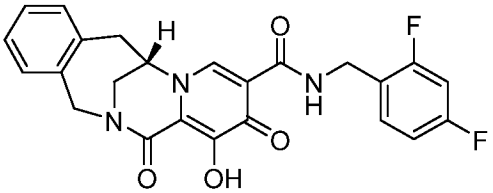
[0132] В некоторых вариантах реализации соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa** или **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** выбрано из группы, состоящей из:

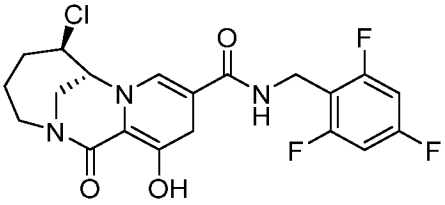
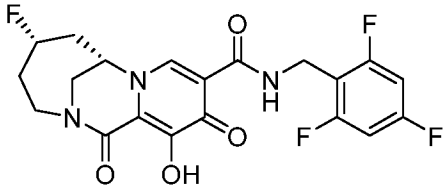
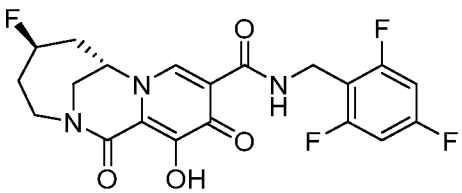
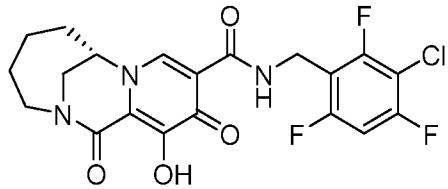

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

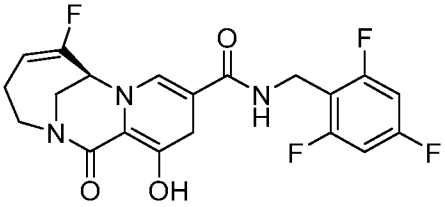
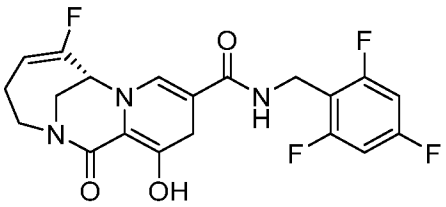
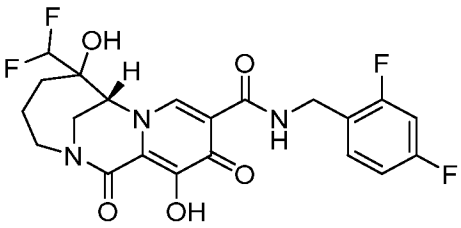
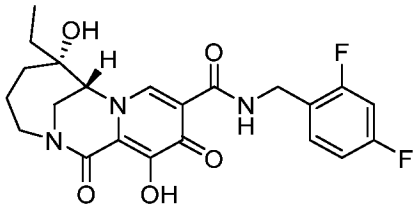
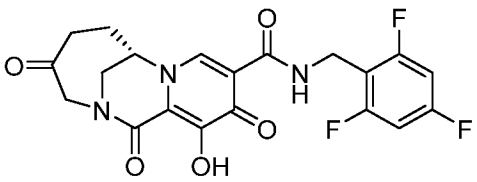
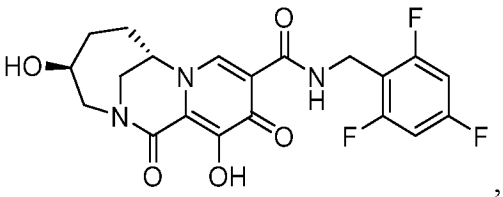
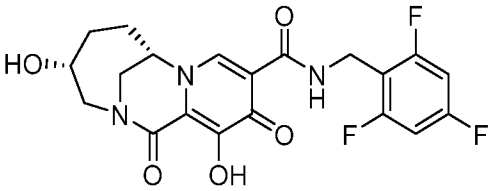
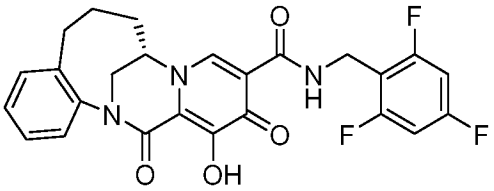
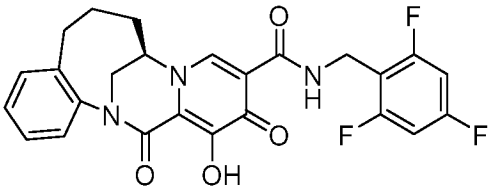
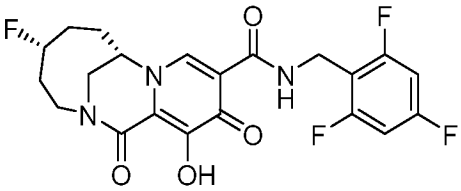
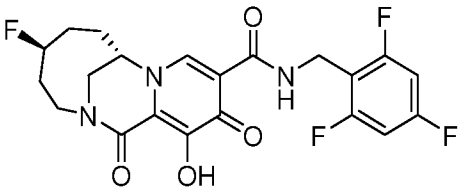
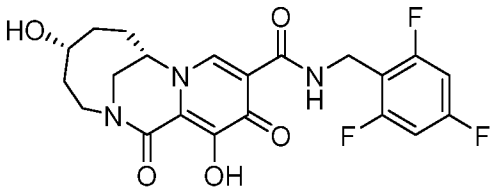
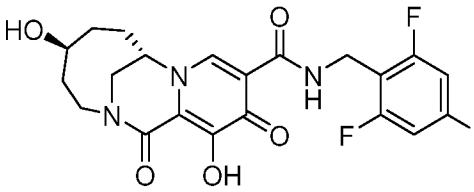
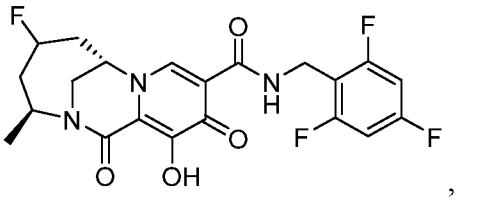

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

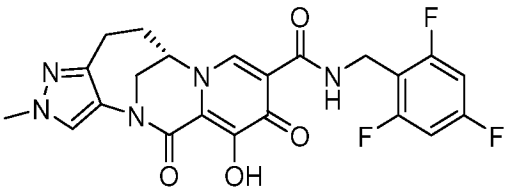
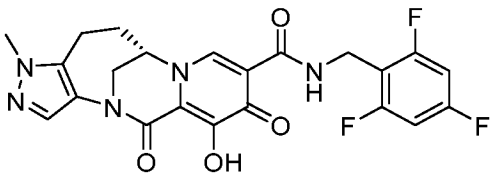
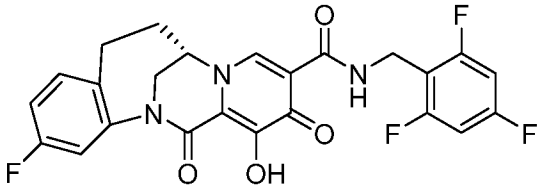
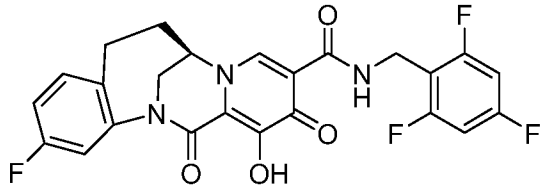
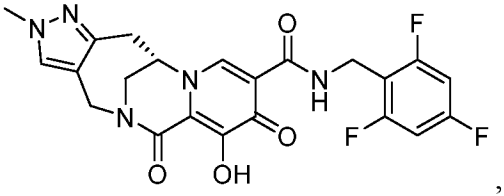
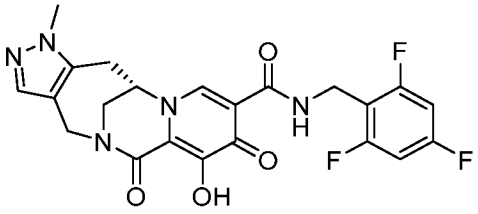
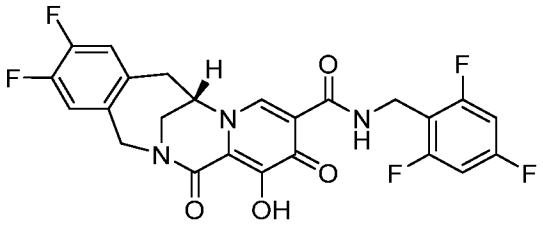
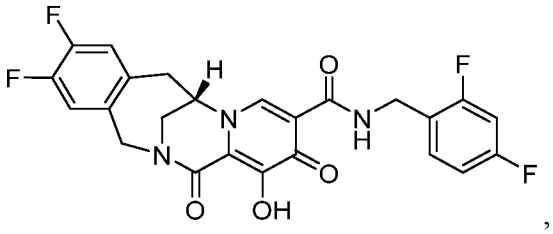
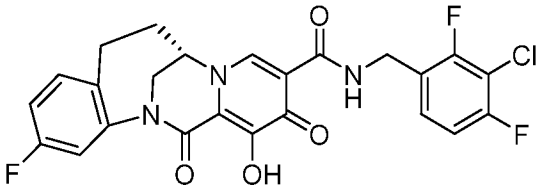
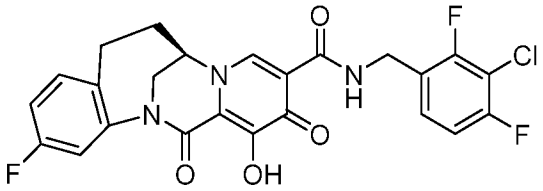
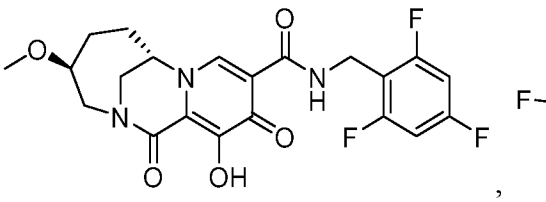
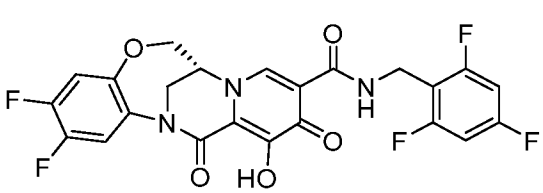
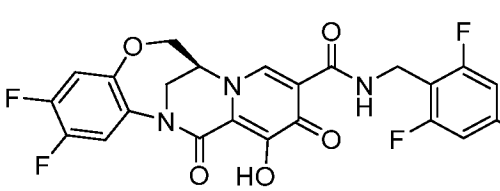
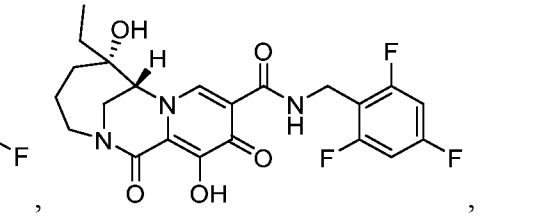

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

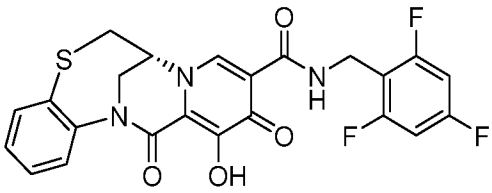
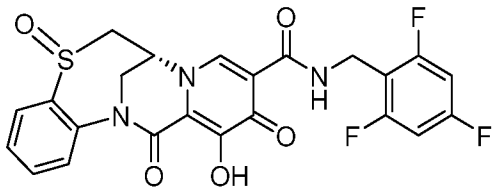
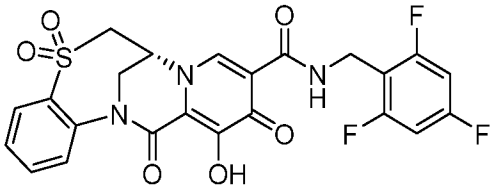
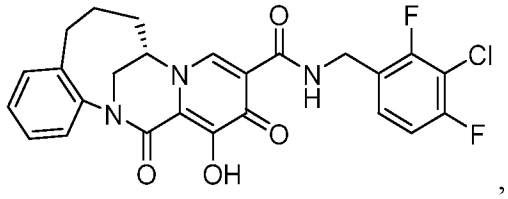
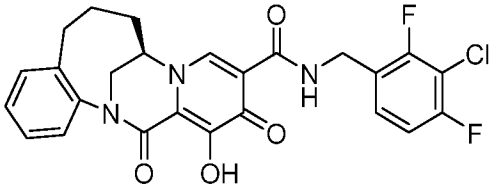
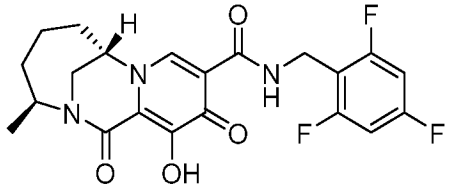
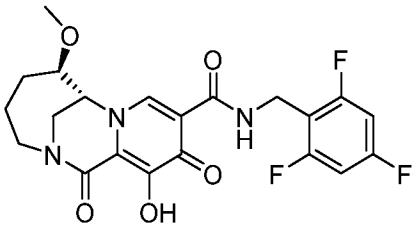
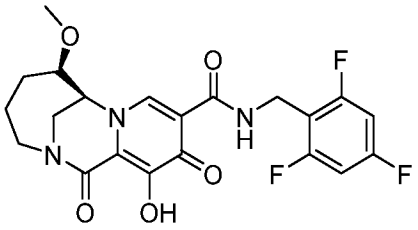
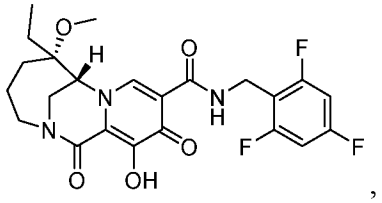
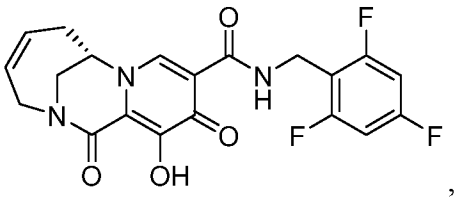
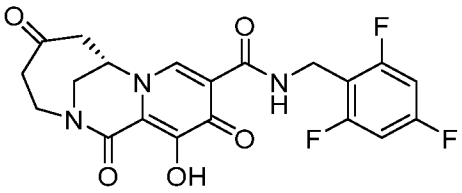
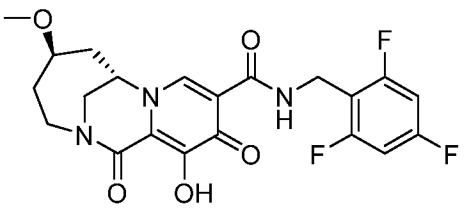
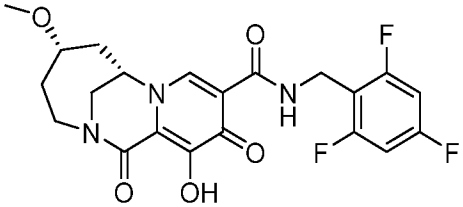
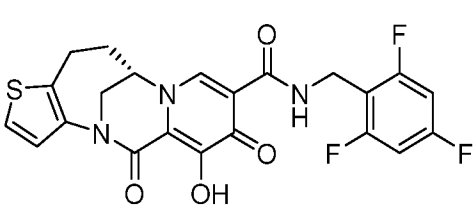
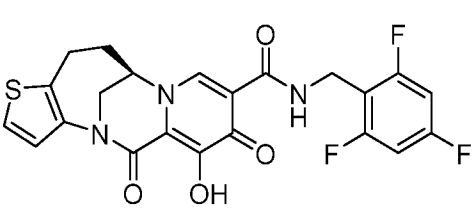
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

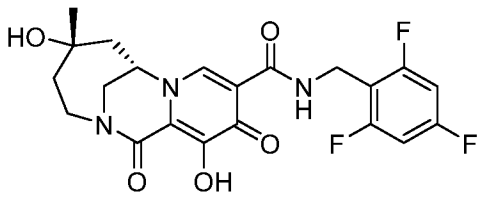
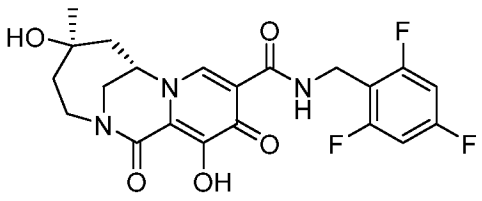
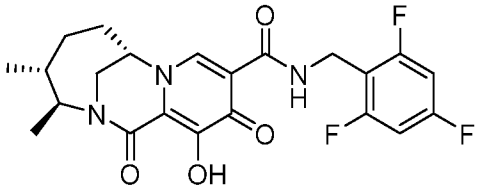
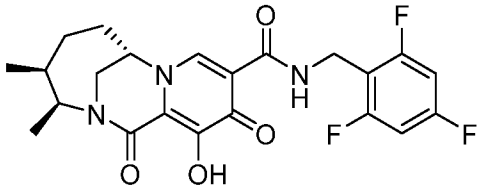
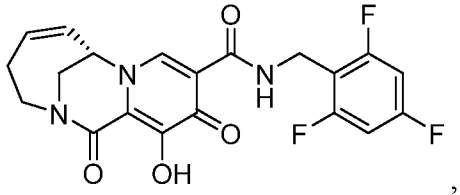
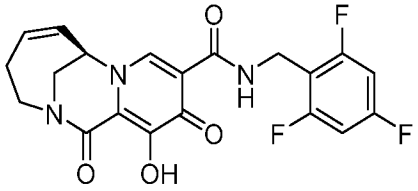
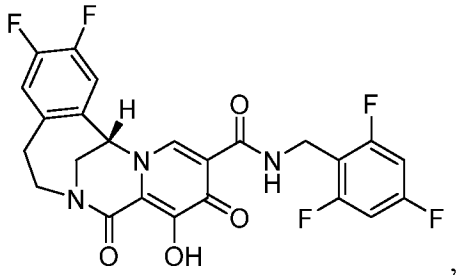
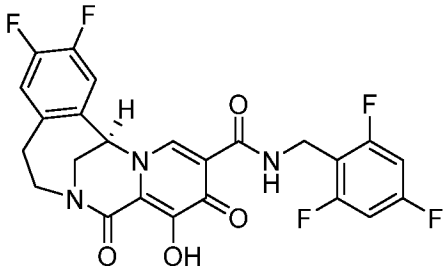
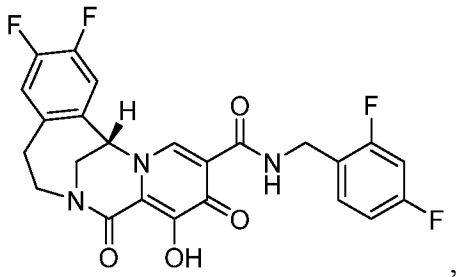
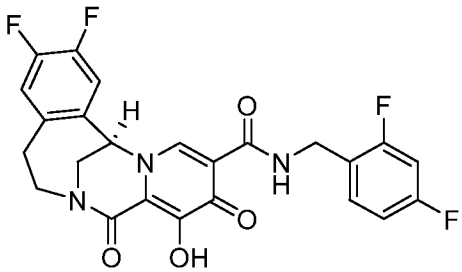
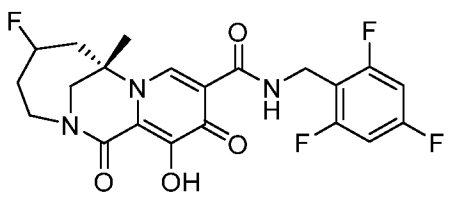
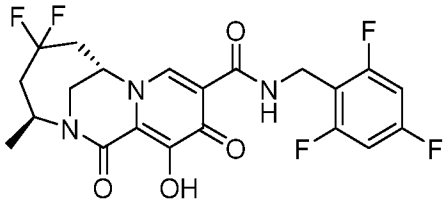
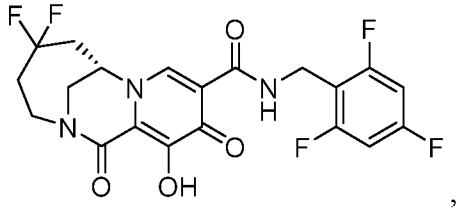
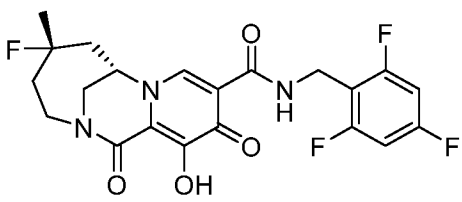
,

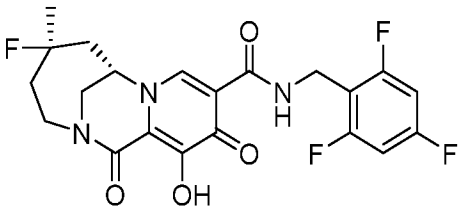
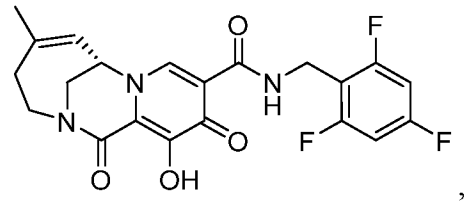
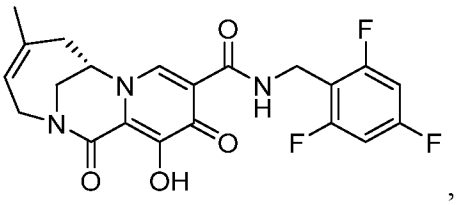
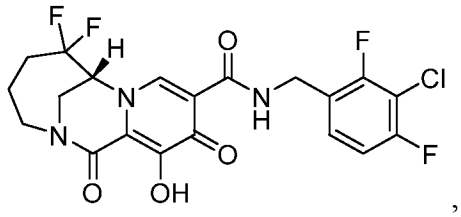
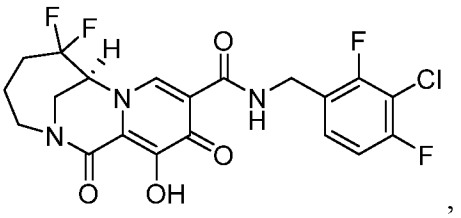
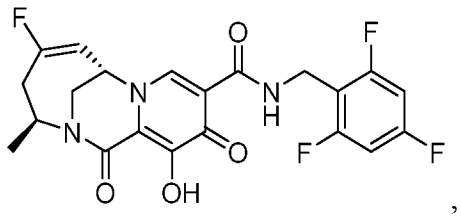
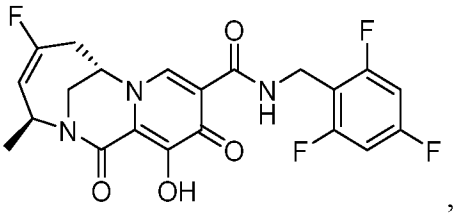
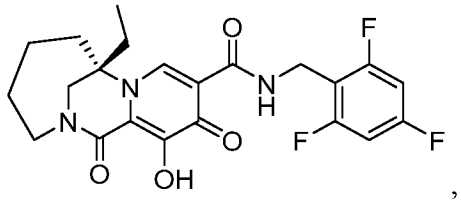
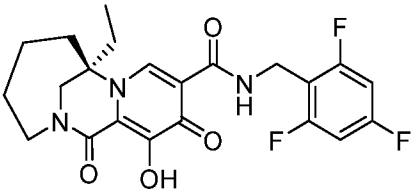
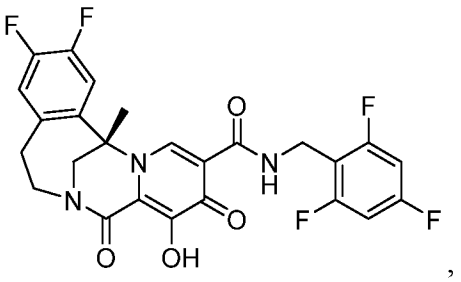
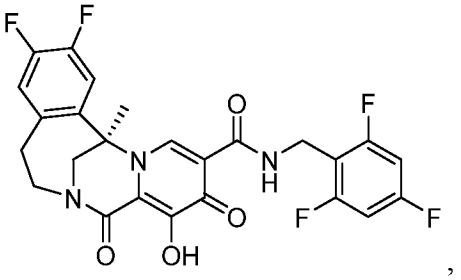
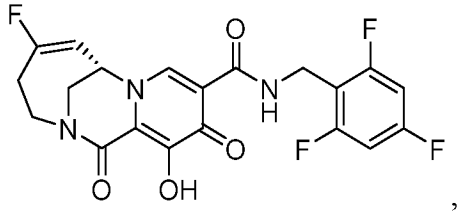
,

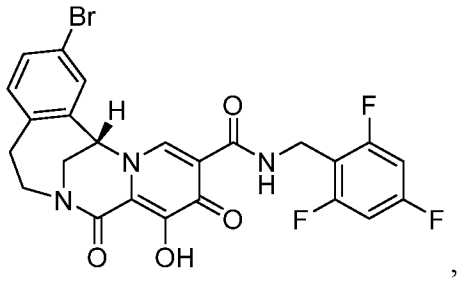
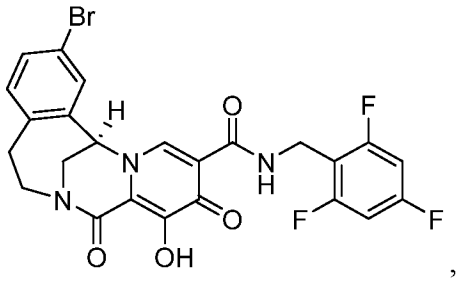
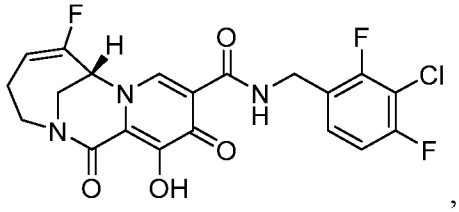
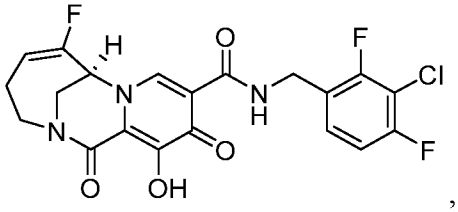
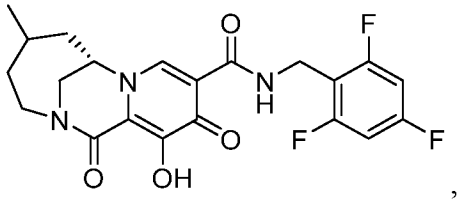
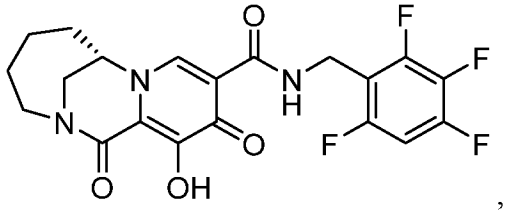
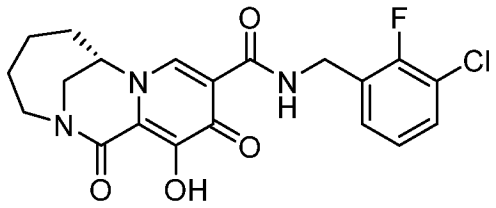
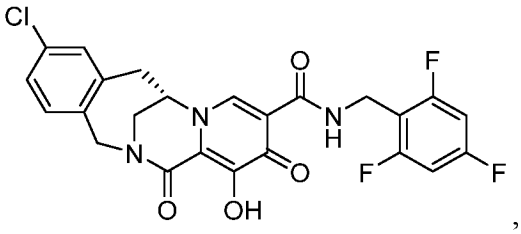
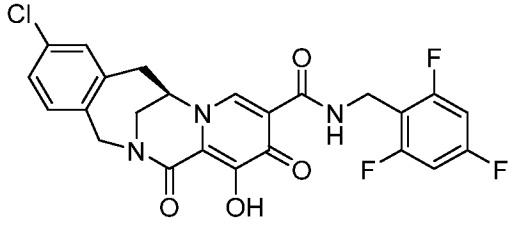
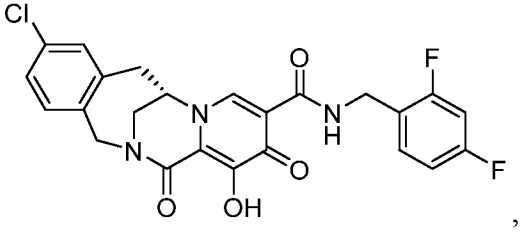
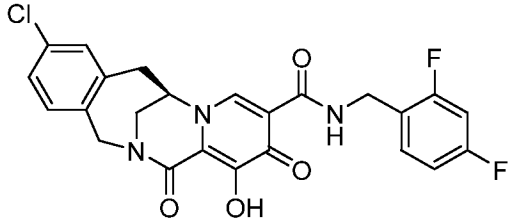
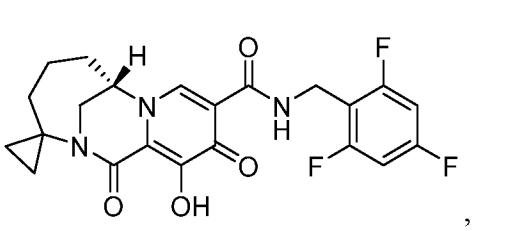
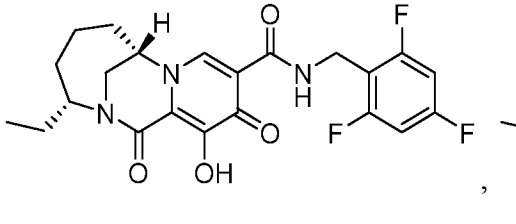
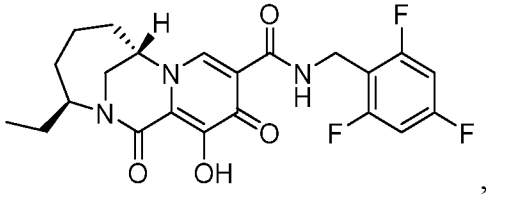

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

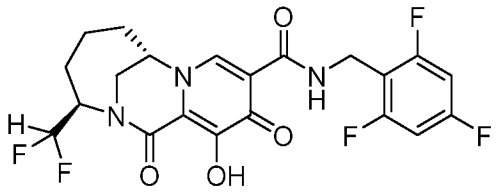
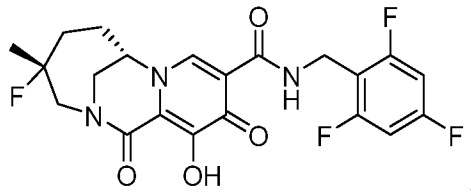
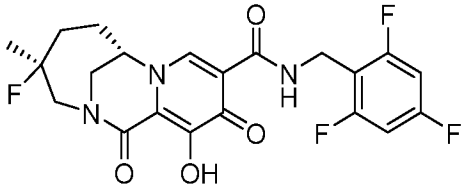
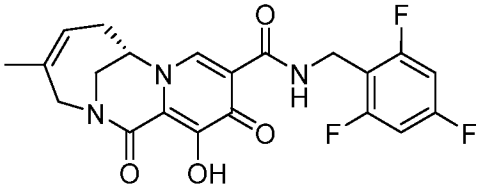
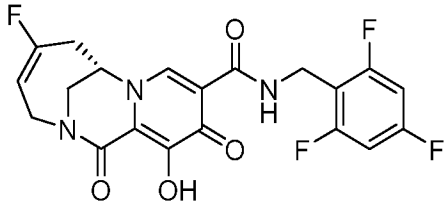
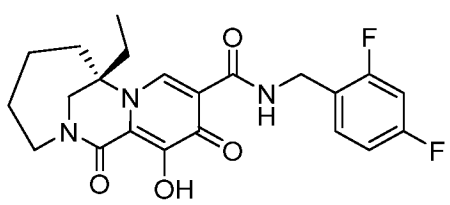
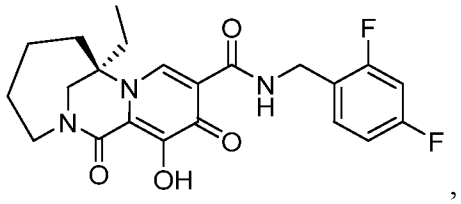
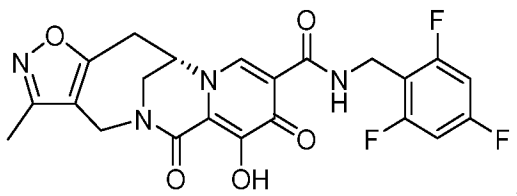
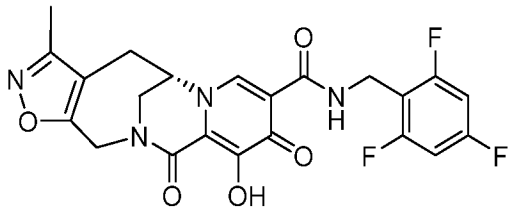
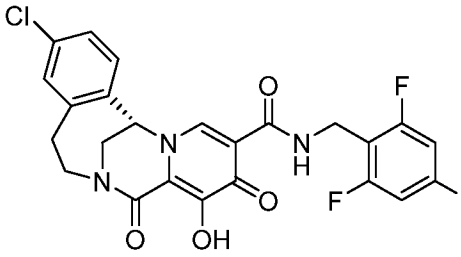
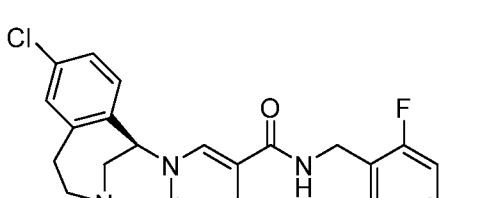
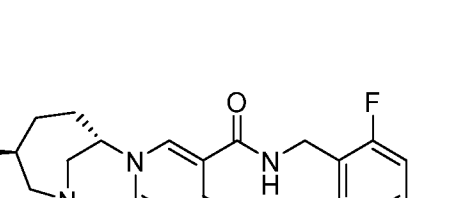
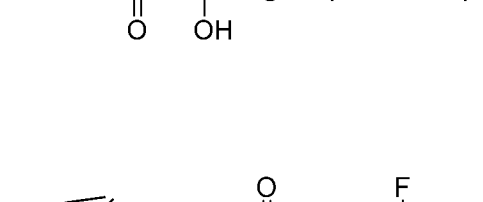
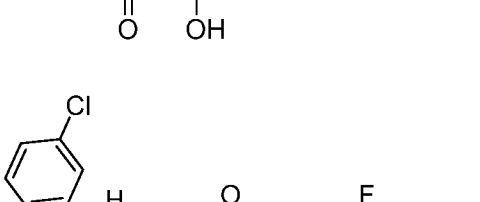
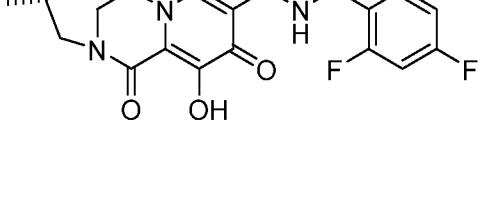
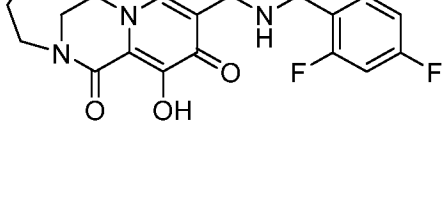

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

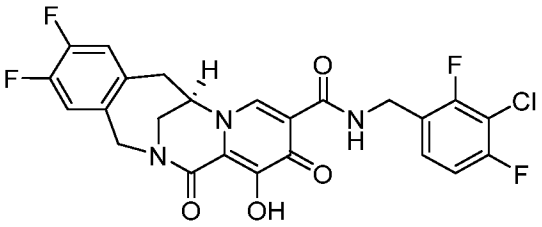
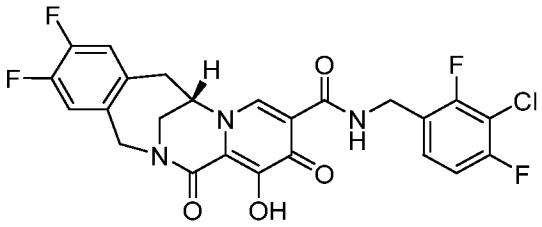
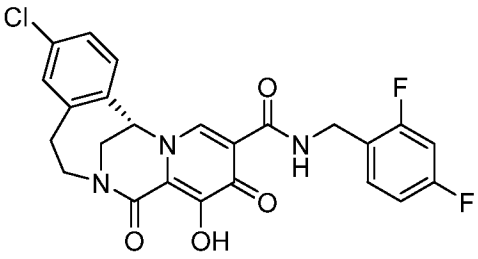
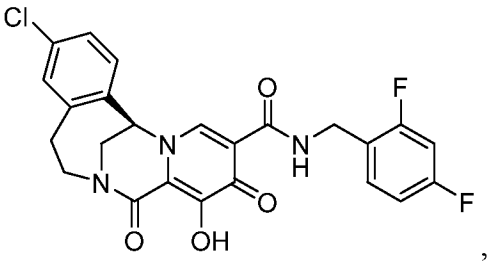
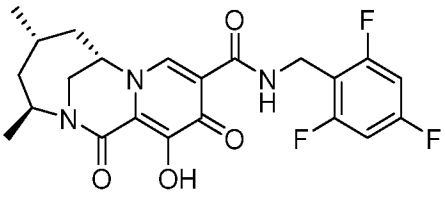
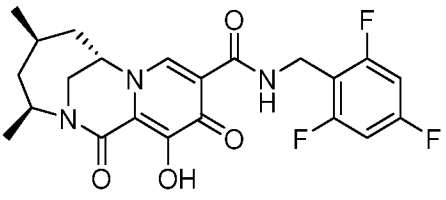
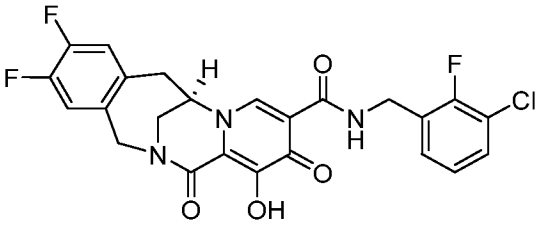
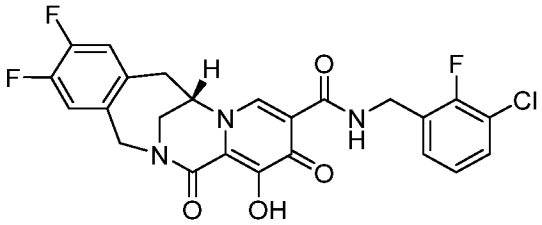
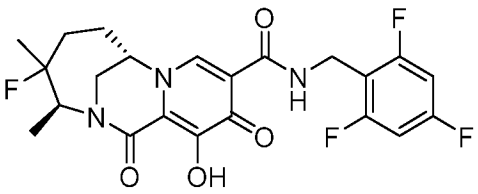
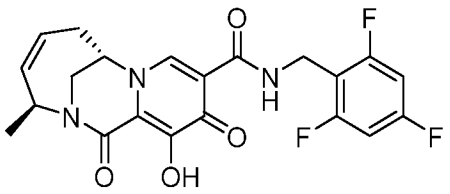
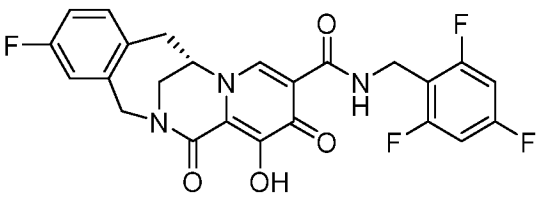
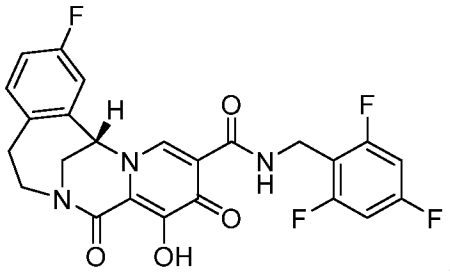
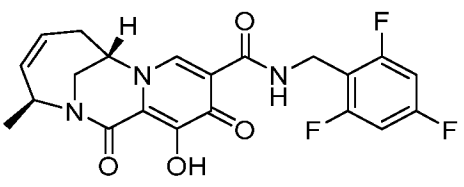
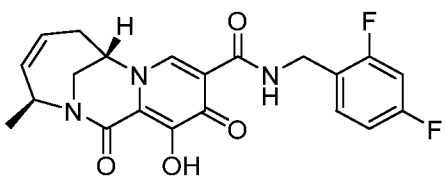

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

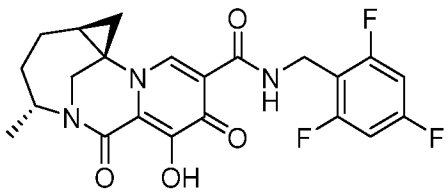
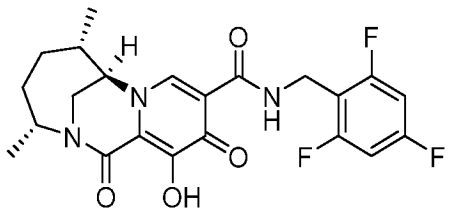
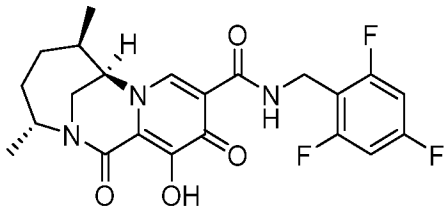
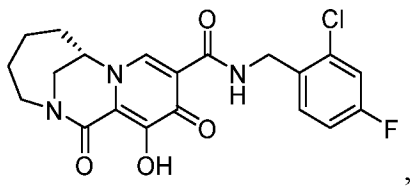
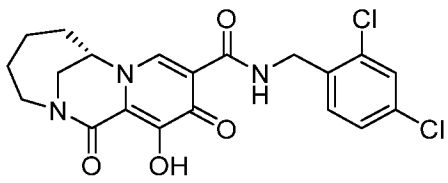
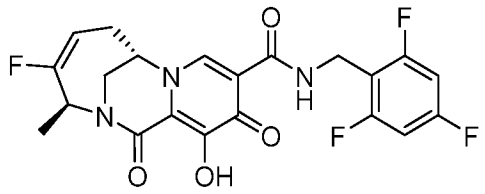
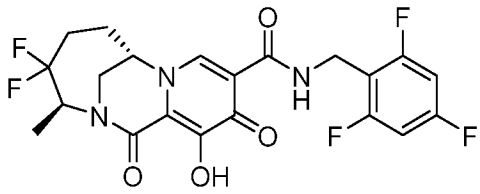
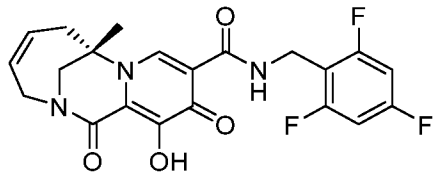
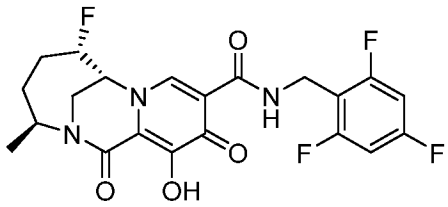
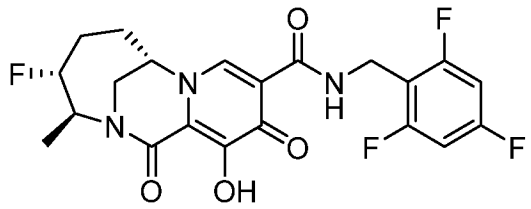
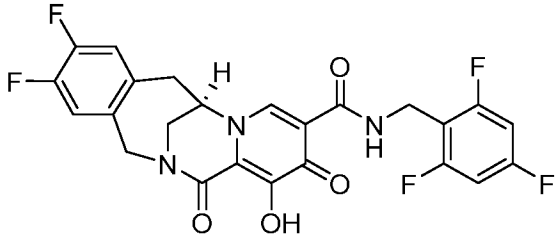
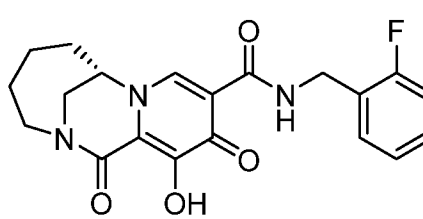
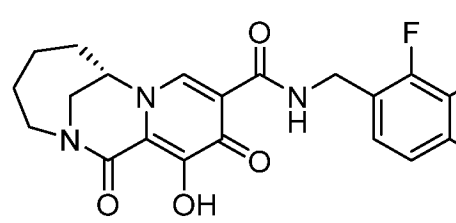
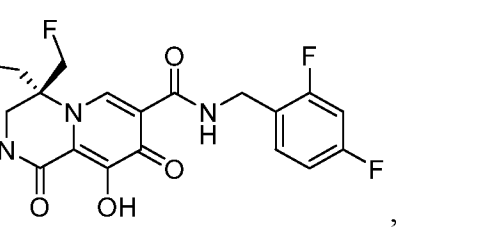

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

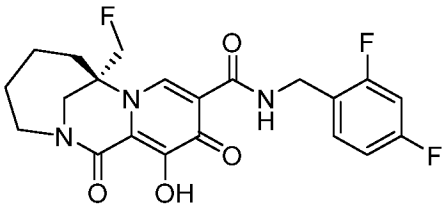
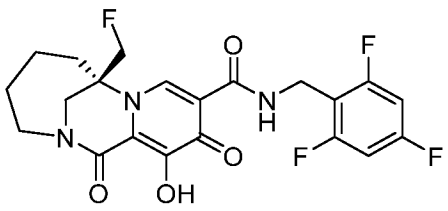

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

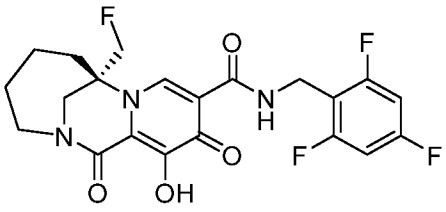
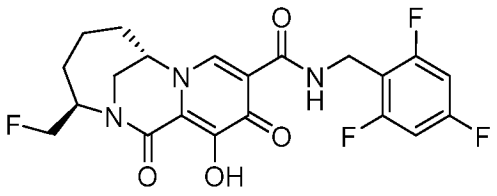

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

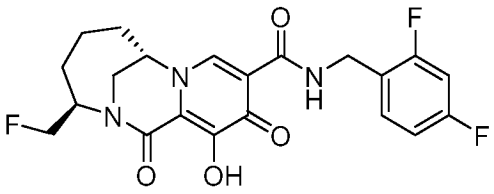

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

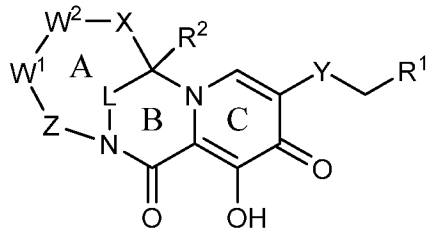
,


,

, и


,

, и

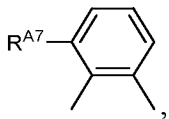
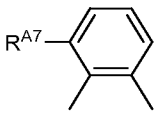
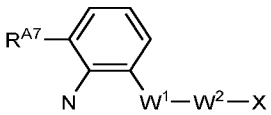
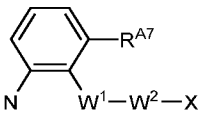

, или их фармацевтически приемлемых солей.

[0133] Соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** могут быть описаны со ссылкой на кольца A, B и C, как показано ниже для формулы **I**:



где A обозначает мостиковое кольцо относительно кольца B, B обозначает мостиковое кольцо относительно кольца A и конденсированное кольцо относительно кольца C, и C обозначает конденсированное кольцо относительно кольца B. Как отмечено выше, указанные соединения могут иметь одно или более дополнительных конденсированных или спироциклических колец.

[0134] Если какая-либо переменная является асимметрической группой, предполагается, что обе ориентации группы должны быть охвачены, если не указано

иное. Например, когда W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–N(R^7)–$, обе ориентации $–CR^{5a}R^{5b}–N(R^7)–$ включены (*то есть*, оба $Z–W^1–CR^{5a}R^{5b}–N(R^7)–X$ и $Z–W^1–N(R^7)–CR^{5a}R^{5b}–X$ включены), и когда Z представляет собой  , обе ориентации  включены (*то есть* оба  и  включены).

[0135] Следует понимать, что любой вариант реализации соединений любой из формул **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb**, как изложено выше, и любая конкретная группа или заместитель, изложенные в настоящей заявке (например, R^1, R^2, L, W^1, W^2, X, Y, Z и их заместители) в соединениях формул **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb**, как изложено выше, могут независимо быть объединены с другими вариантами реализации и/или заместителями соединений любой из формул **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** с получением вариантов реализации, конкретно не указанных выше. Кроме того, в случае, если перечень заместителей не приведен для какой-либо конкретной группы R^1, R^2, L, W^1, W^2, X, Y и Z в конкретном варианте реализации и/или пункте формулы изобретения, следует понимать, что каждый отдельный заместитель может быть исключен из конкретного варианта реализации и/или пункта формулы изобретения и что оставшийся перечень заместителей будет находиться в рамках вариантов реализации, раскрытых в настоящем описании.

Фармацевтические композиции

[0136] В другом варианте реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** ,

IXa, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0137] Согласно некоторым вариантам реализации указанные фармацевтические композиции дополнительно содержат один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента. Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агенты против ВИЧ. В частных вариантах реализации дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы капсида ВИЧ, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы CCR5, агенты, реверсирующие латентность, ингибиторы полимеризации капсида, bNAbs против ВИЧ, агонисты TLR7, усилители фармакокинетики, другие лекарственные средства для лечения ВИЧ или их комбинации. В одном из вариантов реализации дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой абакавир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, N-((*S*)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H* -индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил) бут-1-ин-1-ил) пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b ,4,4a,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Наборы и изделия

[0138] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к набору, содержащему соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль. В

одном из вариантов реализации набор может содержать один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента, как описано выше. Набор может дополнительно содержать инструкции по применению, например, для применения для ингибирования интегразы ВИЧ, например для применения для лечения инфекции ВИЧ или СПИДа или в качестве инструмента для исследований. Инструкции по применению, как правило, представляют собой письменные инструкции, хотя электронные носители информации (например, магнитная дискета или оптический диск), содержащие инструкции, также являются приемлемыми.

[0139] Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение также относится к фармацевтическому набору, содержащему один или более контейнеров, содержащих соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль. Необязательно, с таким контейнером(ами) может быть связано уведомление в форме, предписанной правительственным учреждением, регулирующим производство, применение или продажу фармацевтических препаратов, при этом уведомление отражает разрешение указанного учреждения на производство, применение или продажу для введения человеку. Каждый компонент (при наличии более одного компонента) может быть упакован в отдельные контейнеры, или некоторые компоненты могут быть объединены в один контейнер, если это позволяет перекрестная реактивность и срок годности. Наборы могут быть представлены в виде единичных лекарственных форм, упаковок со множеством доз (например, многодозовых упаковок) или субъединичных доз. Наборы также могут включать многократные разовые дозы соединений и инструкции по применению и быть упакованы в количествах, достаточных для хранения и использования в аптеках (например, больничных аптеках и аптеках с рецептурно-производственным отделом).

[0140] В некоторых вариантах реализации в настоящем описании раскрыты изделия, содержащие единичную дозу соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли в подходящей упаковке для применения в способах, описанных в настоящем описании. Подходящая упаковка известна в данной области техники и включает, например, флаконы, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и тому подобное. Изделие может быть дополнительно стерилизовано и/или герметично закрыто.

Способы лечения

[0141] В одном из вариантов реализации предложены способы лечения инфекции ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) у человека, имеющего или имеющего риск приобретения инфекции, включающие введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0142] Согласно некоторым вариантам реализации указанные способы дополнительно включают введение указанному человеку терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов. Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агенты против ВИЧ. В частных вариантах реализации дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной

транскриптазы ВИЧ, ингибиторы капсида ВИЧ, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gpl20, ингибиторы CCR5, агенты, реверсирующие латентность, ингибиторы полимеризации капсида, bNAbs против ВИЧ (широко нейтрализующие антитела к ВИЧ), агонисты TLR7, усилители фармакокинетики, другие лекарственные средства для лечения ВИЧ или их комбинации. В одном из вариантов реализации дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой абакавир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, N-((*S*)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H* -индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил) бут-1-ин-1-ил) пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b ,4,4a,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

[0143] В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции.

[0144] В другом варианте реализации предложено соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в медицинской терапии.

[0145] В другом варианте реализации предложено соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения инфекции ВИЧ.

[0146] В другом варианте реализации предложено соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции.

[0147] В другом варианте реализации предложено соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции, причем указанный способ дополнительно включает введение указанному человеку одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов.

[0148] В другом варианте реализации предложено соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его

фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa** , **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции, причем указанный способ дополнительно включает введение указанному человеку одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов капидида ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gpl20, ингибиторов CCR5, агентов, реверсирующих латентность, ингибиторов полимеризации капсида, bNAbs против ВИЧ, агонистов TLR7, усилителей фармакокинетики, других лекарств для лечения ВИЧ или других их комбинаций. В одном варианте реализации указанные один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента выбраны из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, агентов, реверсирующих латентность, ингибиторов капсида ВИЧ, bNAbs против ВИЧ, агонистов TLR7 и их комбинаций.

[0149] В другом варианте реализации предложено соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции, причем указанный способ дополнительно включает

введение указанному человеку терапевтически эффективного количества тенофовира дизопроксила и эмтрицитабина.

[0150] В другом варианте реализации предложено соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции, причем указанный способ дополнительно включает введение указанному человеку терапевтически эффективного количества тенофовира алафенамида и эмтрицитабина.

[0151] В другом варианте реализации предложено соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции, причем указанный способ дополнительно включает введение указанному человеку терапевтически эффективного количества тенофовира дизопроксила.

[0152] В другом варианте реализации предложено соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**,

XIa или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции, причем указанный способ дополнительно включает введение указанному человеку терапевтически эффективного количества тенофовира алафенамида.

[0153] В другом варианте реализации предложен способ применения соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** в терапии. В частности, предложен способ лечения размножения ВИЧ, лечения СПИД или задержки появления симптомов СПИД или ARC у млекопитающего (например, человека), включающий введение указанному млекопитающему соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

[0154] В другом варианте реализации предложена композиция, содержащая соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество для применения в способе лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИД или задержки появления симптомов СПИД или ARC у млекопитающего (например, человека).

[0155] В одном варианте реализации предложено соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**,

XIa или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для применения для предотвращения инфекции ВИЧ.

[0156] Например, в одном из вариантов реализации предложено соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для применения в доконтактной профилактике (ДКП), то есть до вступления индивидуума в контакт с вирусом ВИЧ с целью предотвращения передачи инфекции ВИЧ в случае, если индивидуум вступает в контакт с вирусом, и/или для предотвращения перманентного инфицирования вирусом, и/или для предотвращения появления симптомов заболевания, и/или для предотвращения достижения обнаруживаемых уровней вируса в крови.

[0157] В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции.

[0158] В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb**, или его фармацевтически приемлемой соли в качестве средства для проведения исследований.

[0159] В другом варианте реализации предложено изделие, содержащее композицию, эффективную для лечения инфекции ВИЧ; и упаковочный материал, содержащий этикетку, в которой обозначено, что указанная композиция может применяться для

лечения инфекции, вызванной ВИЧ. Типичные композиции содержат соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или их фармацевтически приемлемую соль.

[0160] В еще одном варианте реализации предложен способ ингибирования репликации ВИЧ. Указанный способ включает подвергание указанного вируса действию эффективного количества соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa** , **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его соли в условиях, обеспечивающих ингибирование репликации ВИЧ.

[0161] В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** для ингибирования активности фермента интегразы ВИЧ.

[0162] В другом варианте реализации предложено применение соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его соли для ингибирования репликации ВИЧ.

Введение

[0163] Для целей введения в некоторых вариантах реализации описанные в настоящем описании соединения применяют в виде индивидуального химического вещества или вводят в состав фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции в рамках вариантов реализации, раскрытых в настоящем описании, содержат соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa** , **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** присутствует в композиции в количестве, эффективном для лечения конкретного представляющего интерес заболевания или состояния. Активность соединений формулы

I, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** можно определить, как описано в примерах ниже.

[0164] Введение соединений согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемых солей в чистом виде или в составе соответствующей фармацевтической композиции может быть выполнено посредством любого из принятых способов введения средств аналогичного назначения. Фармацевтические композиции согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании, могут быть приготовлены посредством объединения соединения согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании, с соответствующим фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и могут быть приготовлены в виде препаратов в твердых, полутвердых, жидких или газообразных формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингалянты, гели, микросферы и аэрозоли. Типичные пути введения указанных фармацевтических композиций включают, без ограничения, пероральный, местный, трансдермальный, ингаляционный, парентеральный, инъекционный, сублингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Фармацевтические композиции согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании, готовят таким образом, чтобы обеспечить биодоступность активных ингредиентов, входящих в их состав, при введении композиции пациенту. Композиции, которые будут введены субъекту или пациенту, представлены в лекарственных формах, содержащих одну или более единиц дозирования, где, например, таблетка может представлять собой лекарственную форму, содержащую одну единицу дозирования, а емкость с соединением согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании, в форме аэрозоля может содержать множество единиц дозирования. Фактические способы получения указанных лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной

области техники; например, см. *Remington*: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Композиция, подлежащая введению, будет в любом случае содержать терапевтически эффективное количество соединения согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения представляющего интерес заболевания или состояния в соответствии с рекомендациями настоящего описания.

[0165] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция представляет собой пероральную единичную дозированную форму. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция представляет собой твердую пероральную единичную дозированную форму. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

[0166] В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция представляет собой парентеральную единичную дозированную форму. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция представляет собой подкожную, внутримышечную, внутривенную, внутрикожную, интратекальную или эпидуральную единичную дозированную форму. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция представляет собой подкожную, внутримышечную или внутривенную единичную дозированную форму. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция является инъекционной.

[0167] Фармацевтические композиции, раскрытые в настоящем описании, могут быть получены способами, хорошо известными в фармацевтической области. Например, фармацевтическая композиция, предназначенная для введения посредством инъекции, может быть приготовлена посредством объединения соединения согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании, со стерильной дистиллированной водой с

образованием раствора. Для обеспечения образования гомогенного раствора или суспензии может быть добавлено поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, нековалентно взаимодействующие с соединением согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании, способствуя растворению или обеспечивая гомогенную суспензию соединения в водной системе доставки.

[0168] Соединения согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании, или их фармацевтически приемлемые соли вводят в терапевтически эффективном количестве, которое будет варьировать в зависимости от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения; метаболическую стабильность и продолжительность действия соединения; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; режим и время введения; скорость выведения; сочетание лекарственных средств; тяжесть конкретного расстройства или состояния и субъекта, подвергаемого терапии.

Комбинированная терапия

[0169] В некоторых вариантах реализации для лечения инфекции ВИЧ у человека, инфицированного или подверженного риску инфицирования, предложен способ, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов. В одном из вариантов реализации предложен способ лечения инфекции ВИЧ у человека, инфицированного или подверженного риску инфицирования, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании, или его фармацевтически

приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов.

[0170] В одном из вариантов реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

[0171] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложен способ лечения инфекции ВИЧ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов, подходящих для лечения инфекции ВИЧ.

[0172] В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Указанные один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агента могут

представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из различных классов терапевтических агентов.

Применение комбинированной терапии ВИЧ

[0173] В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, вводят с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Совместное введение соединения, раскрытого в настоящем описании, с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами в целом относится к одновременному или последовательному введению соединения, раскрытого в настоящем описании, и одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов с обеспечением присутствия терапевтически эффективных количеств соединения, раскрытого в настоящем описании, и терапевтически эффективных количеств одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов в организме пациента. При последовательном введении указанная комбинация может быть введена в виде двух или более введений.

[0174] Совместное введение включает введение единичных доз соединений, раскрытых в настоящем описании, до или после введения единичных доз одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов. Например, соединение, раскрытое в настоящем описании, можно вводить в течение секунд, минут или часов после введения одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации единичную дозу соединения, раскрытого в настоящем описании, вводят первой с последующим введнием единичной дозы одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов в течение секунд или минут. В качестве альтернативы единичную дозу одного, двух, трех или четырех дополнительных

терапевтических агентов вводят первой с последующим введением единичной дозы соединения, раскрытого в настоящем описании, в течение секунд или минут. В других вариантах реализации единичную дозу соединения, раскрытого в настоящем описании, вводят первой с последующим введнием через промежуток в часах (например, 1-12 часов) единичной дозы одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов. Согласно другим вариантам реализации сначала вводят единичную дозу одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов, с последующим введением с промежутком в часах (например, 1-12 часов) единичной дозы описанного в настоящем документе соединения.

[0175] В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, объединяют с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами в единой лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

[0176] Согласно некоторым вариантам реализации предложен набор, содержащий описанное в настоящем документе соединение (например, соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb**) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) дополнительными терапевтическими агентами.

[0177] В некоторых вариантах реализации соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** приготовлено в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, подходящих для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения ВИЧ, такой как ингибиторы протеаз ВИЧ, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы

ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибитор некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, фармакокинетические усилители и их комбинации.

[0178] В некоторых вариантах реализации указанные таблетки представляют собой таблетки, подходящие для приема один раз в сутки.

Комбинированная терапия ВИЧ

[0179] В вышеприведенных вариантах реализации дополнительный терапевтический агент или агенты могут представлять собой агент против ВИЧ, выбранный из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического сайта (или аллостерической) интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических агентов, конъюгатов антитело-лекарственное средство, модификаторов генов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, нуклеазы с цинковыми пальцами, нуклеазы хоуминга, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточных терапий (таких как Т-клетки с химерным рецептором антигенов, CAR-T и сконструированные Т-клеточные рецепторы, TCR-T, аутологичные Т-клеточные терапии), агентов, реверсирующих латентность, соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ, ингибиторов полимеризации капсида, bNAbs к ВИЧ, иммунотерапевтических средств, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, широко нейтрализующих антитела к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторов протеиндисульфидоизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов

ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена ВИЧ vif, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфицирования ВИЧ, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов смешанной линии киназы-3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов содержащего домен COMM белка 1, ингибиторов рибонуклеазы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов дендритного ICAM-3-захватывающего неинтегрина 1, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимых киназ, стимуляторов пропротеинконвертазы PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов комплекса прайминга обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, усилителей фармакокинетики, генной терапии ВИЧ, вакцин против ВИЧ и их комбинаций.

[0180] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент или агенты выбраны из комбинированных лекарственных средств против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) участка интегразы ВИЧ, ингибиторов входа (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, реверсирующих латентность, ингибиторов капсида, иммунотерапевтических средств, ингибиторов PI3K, антител к ВИЧ и биспецифических антител, а также «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

Комбинированные препараты для лечения ВИЧ

[0181] Примеры комбинированных лекарственных средств включают ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA ® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); SYMTUZA® (дарунавир, тенофовир, алафенамид, эмтрицитабин и кобицистат); BIKTARVY® (биктегравир, тенофовир алафенамид и эмтрицитабин); биктегравир, тенофовир дизопроксил и эмтрицитабин; биктегравир, тенофовир алафенамид и ламивудин; биктегравир, тенофовир дизопроксил и ламивудин; биктегравир, абакавир и ламивудин; эфавиренц, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат; ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат; тенофовир и ламивудин; тенофовир алафенамид и эмтрицитабин; тенофовир алафенамид гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин; тенофовир алафенамид гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфат и ламивудин; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); JULUCA® (долутегравир, рилпивирин); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); долутегравир и ламивудин; долутегравир и абакавир; каботегравир и ламивудин; каботегравир и абакавир; каботегравир и рилпивирин; атазанавир и кобицистат; атазанавир сульфат и кобицистат; атазанавира сульфат и ритонавир; дарунавир и кобицистат; долутегравир и рилпивирин; долутегравир и

рилпивирина гидрохлорид; долутегравир, сульфат абакавира и ламивудин; ламивудин, невирапин и зидовудин; ралтегравир и ламивудин; доравирин, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат; доравирин, ламивудин и тенофовир дизопроксил; долутегравир + ламивудин; ламивудин + абакавир + зидовудин; ламивудин + абакавир; ламивудин + тенофовир дизопроксил фумарат; ламивудин + зидовудин + невирапин; лопинавир + ритонавир; лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин; лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин; тенофовир + ламивудин; и тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин + рилпивирина гидрохлорид.

Другие лекарственные средства против ВИЧ

[0182] Примеры других лекарственных средств для лечения ВИЧ включают ацеманнан, алиспоривир, BanLec, деферипрон, гамимун, метенкефалин, налтрексон, проластин, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, 1,5-дикофеоилхинную кислоту, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, генную терапию MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo и VIR-576.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

[0183] Примеры ингибиторов протеазы ВИЧ включают ампренавир, атазанавир, бреканавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир кальция, индинавир, индинавир сульфат, лопинавир, нелфинавир, нелфинавир мезилат, ритонавир, саквинавир, саквинавир мезилат, типранавир, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607 и TMC-310911.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

[0184] Примеры ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают дапивирин, делавирдин, делавирдин мезилат, доравирин, эфавиренз, этравирин, лентинан, невирапин, рилпивирин, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005 и элсульфавирин (VM-1500).

[0185] Примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают адефовир, адефовир дипивоксил, азвудин, эмтрицитабин, тенофовир, тенофовир алафенамид, тенофовир алафенамид фумарат, тенофовир алафенамид гемифумарат, тенофовир дизопроксил, тенофовир дизопроксил фумарат, тенофовир дизопроксил гемифумарат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакавир сульфат, аловудин, априцитабин, ценсавудин, диданозин, элвуцитабин, фестинавир, фосалвудин тидоксил, CMX-157, дапивирин, доравирин, этравирин, OCR-5753, тенофовир дизопроксил оротат, фозивудин тидоксил, ламивудин, фосфазид, ставудин, залцитабин, зидовудин, ровафовир эталафенамид (GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-858, VM-2500 и KP-1461.

Ингибиторы ВИЧ-интегразы

[0186] Примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают элвитегравир, куркумин, производные куркумина, цикориевую кислоту, производные цикориевой кислоты, 3,5-дикофеилхинную кислоту, производные 3,5-дикофеилхинной кислоты, ауринтрикарбоновую кислоту, производные ауринтрикарбоновой кислоты, фенэтиловый эфир кофеиновой кислоты, производные фенэтилового эфира кофеиновой кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, долутегравир, JTK-351, биктегравир, AVX-15567, производные дикетохинолин-4-1, ингибитор интегразы-LEDGF, ледгины, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-

48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стильбенсульфоновую кислоту, T-169, VM-3500 и каботегравир.

[0187] Примеры ингибиторов некаталитического сайта интегразы ВИЧ или аллостерических ингибиторов интегразы (NCINI) включают CX-05045, CX-05168 и CX-14442.

Ингибиторы проникновения ВИЧ

[0188] Примеры ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ включают ценикривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы присоединения CD4, ингибиторы gp120 и ингибиторы CXCR4.

[0189] Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, маравирок, ценикривирок, леронлимаб (PRO-140), адаптавир (RAP-101), нифевирок (TD-0232), анти-GP120/CD4 или CCR5 биспецифические антитела, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680 и vMIP (Haimipu).

[0190] Примеры ингибиторов gp41 включают албувиртид, энфувиртид, BMS-986197, улучшенный вариант (biobetter) энфувиртида, биоаналог энфувиртида, ингибиторы слияния ВИЧ (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, тример PIE-12 и сифувиртид.

[0191] Примеры ингибиторов присоединения CD4 включают ибализумаб и аналоги CADA.

[0192] Примеры ингибиторов gp120 включают Radha-108 (рецептор) 3B3-PE38, BanLec, нанолекарственные средства на основе бентонита, трометамин фостемсавира, IQP-0831 и BMS-663068.

[0193] Примеры ингибиторов CXCR4 включают плериксафор, ALT-1188, пептид N15 и vMIP (Haimipu).

Ингибиторы созревания ВИЧ

[0194] Примеры ингибиторов созревания ВИЧ включают BMS-955176, GSK-3640254 и GSK-2838232.

Агенты, реверсирующие латентность

[0195] Примеры агентов, реверсирующих латентность, включают ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы протеасом, такие как велкейд, активаторы протеинкиназы С (PKC), ингибиторы Smyd2, ингибиторы BET-бромдомена 4 (BRD4), иономицин, PMA, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анилид и гидроксамовая кислота), модулирующие IL-15 антитела, JQ1, дисульфирам, амфотерицин В и ингибиторы убиквитина, такие как аналоги ларгазола, APH-0812, GSK-343 и модуляторы толл-подобных рецепторов.

[0196] Примеры ингибиторов HDAC включают ромидепсин, вориностат и панобиностат.

[0197] Примеры активаторов PKC включают индолактам, простратин, ингенол В и DAG-лактоны.

Ингибиторы капсида

[0198] Примеры ингибиторов капсида включают ингибиторы полимеризации капсида или соединения, разрушающие капсид, ингибиторы нуклеокапсида ВИЧ p7 (NCp7), такие

как азодикарбонамид, ингибиторы белка капсида ВИЧ p24, соединения GS-6207, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 и AVI-CAN1-15.

Иммунотерапия

[0199] Примеры иммунотерапевтических средств включают модуляторы толл-подобных рецепторов, такие как TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 и TLR13; модуляторы белка программируемой гибели клеток 1 (Pd-1); модуляторы лиганда программируемой гибели клеток 1 (PDL-1); модуляторы IL-15; DermaVir; интерлейкин-7; плакенил (гидроксихлорохин); пролейкин (альдеслейкин, IL-2); интерферон альфа; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n3; пегилированный интерферон альфа; интерферон гамма; гидроксимочевину; микофенолата мофетил (MPA) и его сложноэфирное производное микофенолата метил (MMF); рибирин; полимерный полиэтиленимин (PIE); gepon; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, слитый белок интерлейкин-15/Fc, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, нормферон, пегинтерферон альфа-2a, пегинтерферон альфа-2b, рекомбинантный интерлейкин-15, RPI-MN, модуляторы STING, модуляторы RIG-I, модуляторы NOD2, SB-9200 и IR-103.

[0200] Примеры агонистов TLR включают везатолимод (GS-9620), лефитолимод, тилсотолимод, ринтатолимод, DSP-0509, AL-034, G-100, кобитолимод, AST-008, мотолимод, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854 и тетратолимод.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы

[0201] Примеры ингибиторов PI3K включают иделалисиб, алпелисиб, бупарлисиб, CAI оротат, копанлисиб, дувелисиб, гедатолисиб, нератиниб, панулисиб, перифосин, пиктилисиб, пиларалисиб, пуквитиниба мезилат, ригосертиб, ригосертиб натрия,

сонолисиб, тазелисиб, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 и ZSTK-474.

Антагонисты альфа-4/бета-7

[0202] Примеры антагонистов интегрина альфа-4/бета-7 включают PTG-100, TRK-170, абрилумаб, этролизумаб, каротеграст метил и ведолизумаб.

Антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и терапевтические антителоподобные белки

[0203] Примеры антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков включают DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs ®, производные Fab, биспецифические антитела, триспецифические антитела, поливалентные антитела, bNAbs (широко нейтрализующие антитела к ВИЧ), BMS-936559, TMB-360 и антитела, нацеленные на gp120 или gp41 ВИЧ, рекрутинговые молекулы антител, нацеленные на ВИЧ, моноклональные антитела к CD63, биспецифические антитела к CD3, биспецифические антитела к CD16, анти-GB антитела к вирусу C, антитела к GP120/CD4, биспецифические антитела к CCR5, однодоменные антитела к Nef, антитела к Rev, полученные из верблюда антитела к CD18, полученные из верблюда антитела к ICAM-1, DCVax-001, антитела, нацеленные на gp140, терапевтические антитела к gp41 против ВИЧ, рекомбинантные моноклональные антитела человека (PGT-121), ибализумаб, Immuglo и MB-66.

[0204] Примеры агентов, нацеленных на ВИЧ таким образом, включают бавитуксимаб, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, 10-1074, 10-1074-LS, GS-9722, DH411-2, PGT145, PGT121, PGT-

151, PGT-133, MDX010 (ipilimumab), DH511, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P9, N49P11, VRC01 VRC-01-LS, PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, SAR-441236, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12 и VRC07. Примеры ВИЧ-биспецифических антител включают MGD014 и TMB-биспецифические антитела.

[0205] Примером bNAb, доставленных *in vivo*, является AAV8-VRC07; мРНК, кодирующая антитело VRC01 против ВИЧ.

Усилители фармакокинетики

[0206] Примеры усилителей фармакокинетики включают кобицистат и ритонавир.

Дополнительные терапевтические агенты

[0207] Примеры дополнительных терапевтических агентов включают соединения, раскрытые в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences), WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim), WO 2018/145021 (Gilead Sciences) и WO2017/106346 (Gilead Sciences), где каждая из указанных заявок включена в настоящий документ посредством ссылки.

Вакцины против ВИЧ

[0208] Примеры вакцин против ВИЧ включают пептидные вакцины, белковые вакцины на основе рекомбинантных субъединиц, вакцины на основе живого вектора, ДНК-вакцины, пептидные вакцины, полученные из CD4, комбинации вакцин, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), мономерную вакцину на основе gp120 против ВИЧ подтипа C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбинантный аденовирус-5 (rAd5) с мультикладовой ДНК, вакцину rAd5 gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-G/MVA-CMDR, вакцину HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, адъювантные вакцины на основе поли-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2.TV1+MF-59, вакцину rVSVIN HIV gag, вакцину SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, вакцину Ad26.Mod.HIV, Ad26.Mod.HIV + MVA мозаичную вакцину + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001 и вакцины на основе вирусоподобных частиц, такие как псевдовирионная вакцина, CombiVICHvac, гибридную вакцину LFn-p24 B/C, ДНК-вакцину на основе GTU, ДНК-вакцину HIV gag/pol/nef/env, вакцину против ВИЧ anti-TAT, вакцину на основе конъюгированных полипептидов, вакцины на основе дендритных клеток, ДНК-вакцину на основе gag, GI-2010, вакцину против ВИЧ на основе gp41, вакцину против ВИЧ (адъювант PIKA), вакцины на основе гибридных пептидов с эпитопами I i-key/MHC класса II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, мультикладовую Env вакцину, вакцину MVA, Pennvax-GP, pp71-дефицитную HCMV векторную HIV gag вакцину, рекомбинантную пептидную вакцину (ВИЧ-инфекция), NCI, вакцину против ВИЧ на основе rgp160, РНК-активную вакцину

против ВИЧ, SCB-703, вакцину Tat Oyi, TBC-M4, терапевтическую вакцину против ВИЧ, UBI HIV gp120, Vacc-4x + ромидепсин, вариантную gp120 полипептидную вакцину, вакцину rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI и MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; вакцину на основе eOD-GT8 60mer, PD-201401, ДНК-вакцину env (A, B, C, A/E)/gag (C), белковую вакцину на основе gp120 (A,B,C,A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, вакцину против ВИЧ EnvSeq-1 Envs (с адъювантом GLA-SE), HIV p24gag pri, ДНК-вакцину с плазмидой me-boost, иммунотерапии на основе вектора аренавируса (Vaxwave, TheraT), режим с вакциной против ВИЧ MVA-BN, UBI HIV gp120, профилактические вакцины на основе мРНК и TBL-1203HI,

Комбинированная терапия ВИЧ

[0209] В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из ATRIPLA® (эфавиренз, тенофовира дизопроксил фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксил фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (эльвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксил фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксил фумарат и эмтрицитабин; TDF + FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и эльвитегравир); адефовира; адефовира дипивоксила; кобицистата; эмтрицитабин; тенофовир; тенофовира дизопроксил; тенофовира дизопроксил фумарат; тенофовира алафенамид; тенофовира алафенамида гемифумарат; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравир, абакавира сульфат и ламивудин; ралтегравир; ралтегравир и ламивудин;

маравирок; энфувиртид; ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир); COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT + 3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфат и ламивудин; ABC + 3TC); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC + AZT + 3TC); рилпивирин; рилпивирина гидрохлорид; атазанавир сульфат и кобицистат; атазанавир и кобицистат; дарунавир и кобицистат; атазанавир; атазанавира сульфат; долутегравир; эльвитегравир; ритонавир; атазанавира сульфат и ритонавир; дарунавир; ламивудин; проластин; фосампренавир; фосампренавир кальция эфавиренз; этравирин; нелфинавир; мезилат нелфинавира; интерферон; диданозин; ставудин; индинавир; индинавира сульфат; тенофовир и ламивудин; зидовудин; невирапин; саквинавир; саквинавира мезилат; альдеслейкин; зальцитабин; типранавир; ампренавир; делавирдин; делавирдина мезилат; Radha-108 (рецептол); ламивудин и тенофовира дизопроксил фумарат; эфавиренц, ламивудин и тенофовира дизопроксил фумарат; фосфазид; ламивудин, невирапин и зидовудин; абакавир и абакавира сульфат.

[0210] Специалистам в данной области техники будет понятно, что дополнительные терапевтические агенты, перечисленные выше, могут быть включены в более чем один из классов, перечисленных выше. Конкретные классы не предназначены для ограничения функциональности тех соединений, которые перечислены в этих классах.

[0211] В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеозидным или

нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и усилителем фармакокинетики. В некоторых вариантах реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с по меньшей мере одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и усилителем фармакокинетики. В другом варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ингибитором полимеризации капсида ВИЧ или ингибитором полимеризации капсида ВИЧ. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с ингибитором полимеризации капсида ВИЧ или ингибитором полимеризации капсида ВИЧ. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с одним, двумя, тремя или четырьмя bNAb против ВИЧ. Согласно конкретному варианту реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя или четырьмя bNAb против ВИЧ и ингибитором полимеризации капсида ВИЧ или ингибитором полимеризации капсида ВИЧ. В конкретном варианте реализации соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с одним, двумя, тремя или четырьмя bNAb против ВИЧ, ингибитором

полимеризации капсида ВИЧ или ингибитором полимеризации капсида ВИЧ и нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ.

[0212] Описанное в настоящем описании соединение (например, любое соединение формулы **I**) может быть объединено с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами в любой дозе соединения формулы **I** (например, от 1 мг до 500 мг соединения).

[0213] В одном из вариантов реализации предложены наборы, содержащие соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя, или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами.

[0214] В одном варианте реализации дополнительный терапевтический агент или агенты из набора представляют собой агент против ВИЧ, выбранный из ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического сайта (или аллостерических) интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических агентов, конъюгатов антитело-лекарственное средство, модификаторов генов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, нуклеазы с цинковыми пальцами, нуклеазы хоминга, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточных терапий (таких как Т-клетки с химерными рецепторами антигенов, CAR-T и сконструированные Т-клеточные рецепторы, TCR-T, аутологичные Т-клеточные терапии), соединений, которые нацелены на капсиды ВИЧ, агентов, реверсирующих латентность, ингибиторов полимеризации капсида, bNAbs против ВИЧ, иммунотерапевтических средств, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K),

антител к ВИЧ, широко нейтрализующих антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка ВИЧ p17, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы A, ингибиторов протеиндисульфидоизомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибитора ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена ВИЧ vif, антагонистов димеризации Vif, ингибиторов фактора инфицирования ВИЧ, ингибиторов белка TAT, модуляторов Nef ВИЧ, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанной линии (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторы содержащего домен COMM белка 1, ингибиторов рибонуклеозиназы H ВИЧ, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов дендритного ICAM-3-захватывающего неинтегрина 1, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убиквитинлигазы, ингибиторов дезоксицитидинкиназы, ингибиторов циклинзависимой киназы, стимуляторов PC9 пропротеинконвертазы, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторов комплекса прайминга обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и NADH-оксидазы, усилителей фармакокинетики, генной терапии гена, вакцин против ВИЧ и их комбинаций.

[0215] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент или агенты набора выбраны из комбинированных лекарственных средств для ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического участка (или аллостерической) интегразы ВИЧ, ингибиторов входа (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, реверсирующих латентность, ингибиторов капсиды, иммунотерапевтических средств, ингибиторов PI3K, антител к

ВИЧ и биспецифических антител, а также «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

[0216] В конкретном варианте реализации набор включает соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. Согласно конкретному варианту реализации указанный набор включает соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации изобретения набор включает соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль, и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и соединение, ингибирующее протеазу ВИЧ. Согласно дополнительному варианту реализации указанный набор включает соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и усилитель фармакокинетики. В некоторых вариантах реализации изобретения набор включает соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль, по меньшей мере один нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор интегразы и усилитель фармакокинетики. В другом варианте реализации изобретения набор включает соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль и два нуклеозидных или нуклеотидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ. В конкретном варианте реализации набор включает соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ и ингибитор полимеризации капсида ВИЧ или ингибитор

полимеризации капсида ВИЧ. В конкретном варианте реализации набор включает соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор полимеризации капсида ВИЧ или ингибитор полимеризации капсида ВИЧ. В конкретном варианте реализации изобретения набор включает соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль и одно, два, три или четыре bNAb против ВИЧ. В конкретном варианте реализации изобретения набор включает описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, одно, два, три или четыре bNAb против ВИЧ и ингибитор полимеризации капсида ВИЧ или ингибитор полимеризации капсида ВИЧ. В конкретном варианте реализации изобретения набор включает соединение, раскрытое в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль, одно, два, три или четыре bNAb против ВИЧ, ингибитор полимеризации капсида ВИЧ или ингибитор полимеризации капсида ВИЧ и нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ.

Комбинированная терапия с контролем рождаемости (контрацептивным)

[0217] Терапевтические агенты, используемые для регулирования рождаемости (контрацептивы), включают ципротерона ацетат, десогестрел, диеногест, дроспиренон, эстрадиола валерат, этинилэстрадиол, этинодиол, этоногестрел, левомефолат, левоноргестрел, линестренол, медроксипрогестерона ацетат, местранол, мифепристон, мизопростол, номегестрола ацетат, норэлгестромин, норэтиндрон, норэтинодрел, норгестимат, ормелоксифен, сегестерона ацетат, улипристала ацетат и любые их комбинации.

Генная терапия и клеточная терапия

[0218] Генная терапия и клеточная терапия включают генетическую модификацию для подавления гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения инфицированных клеток; инфузию иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на инфицированные клетки или активации собственной иммунной системы пациента для уничтожения инфицированных клеток или поиска и уничтожения инфицированных клеток; и генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенной иммунной реакции против инфекции.

[0219] Примеры дендритной клеточной терапии включают AGS-004.

[0220] Пример препаратов для редактирования гена CCR5, таких как SB-728T

[0221] Пример ингибиторов гена CCR5, таких как CAL-1

[0222] C34-CCR5/C34-CXCR4, экспрессирующие CD4-положительные Т-клетки

[0223] AGT-103-трансдуцированная аутологичная Т-клеточная терапия

[0224] Генная терапия AAV-eCD4-Ig

Редакторы генов

[0225] Система редактирования генома выбрана из группы, состоящей из системы CRISPR/Cas9, системы нуклеазы с цинковыми пальцами, системы TALEN, системы хоминг-эндонуклеаз и системы мегануклеаз.

[0226] Примеры систем CRISPR/Cas9, нацеленных на ВИЧ, включают EBT-101.

CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ терапия

[0227] Популяция иммунных эффекторных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), где CAR содержит антигенсвязывающий домен ВИЧ. Антиген ВИЧ включает белок оболочки ВИЧ или его часть, gp120 или его часть, сайт связывания CD4 на gp120, CD4-индуцированный сайт связывания на gp120, N-гликан на gp120, V2 gp120, проксимальную область мембраны на gp41. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. Согласно некоторым вариантам реализации указанная Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку, CD8+ Т-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными.

[0228] Примеры CAR-T ВИЧ включают VC-CAR-T, анти-CD4 CART-клеточную терапию, аутологичные гемопоэтические стволовые клетки, генетически сконструированные для экспрессии CD4 CAR и пептида C46.

TCR-T-клеточная терапия

[0229] TCR-T-клетки сконструированы для нацеливания на пептиды, полученные из ВИЧ, присутствующие на поверхности инфицированных вирусом клеток.

Терапия ВИЧ длительного действия

[0230] Примеры лекарственных средств, которые разрабатываются для схем длительного действия, включают каботегравир, рилпивирин, любую интегразу LA, VM-1500 LAI, маравирок (LAI), имплантат тенофовира, имплантат MK-8591, доравирин, ралтегравир и долутегравир длительного действия.

[0231] В некоторых вариантах реализации, когда соединение, раскрытое в настоящем описании, в комбинируют с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, как описано выше, указанные компоненты композиции вводят в одновременном или последовательном режиме. При последовательном введении указанная комбинация может быть введена в виде двух или более введений.

Пути введения

[0232] Соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa** , **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb**, или его фармацевтически приемлемую соль (также называемую в настоящем описании активным ингредиентом) можно вводить любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и сублингвальный), трансдермальный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и тому подобное. Следует понимать, что подходящий путь может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента. В некоторых вариантах реализации описанные соединения могут быть введены парентерально. Согласно некоторым вариантам реализации описанные соединения могут быть введены внутривенно, подкожно или внутримышечно. Согласно некоторым вариантам реализации описанные соединения являются перорально биодоступными и могут быть введены перорально.

[0233] Согласно некоторым вариантам реализации указанное соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa , IXb, X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль вводят с помощью шприца, подходящего для введения указанного соединения. Согласно некоторым вариантам реализации шприц является одноразовым. Согласно некоторым вариантам реализации шприц является многоразовым. В некоторых вариантах реализации изобретения шприц предварительно заполняют соединением формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa** , **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой солью.

[0234] Согласно некоторым вариантам реализации указанное соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль вводят с помощью автоинъектора, содержащего шприц. Согласно некоторым вариантам реализации шприц является одноразовым. Согласно некоторым вариантам реализации шприц является многоразовым. В некоторых вариантах реализации изобретения шприц предварительно заполняют соединением формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa** , **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb**, или его фармацевтически приемлемой солью.

Режим введения

[0235] Согласно некоторым вариантам реализации указанное соединение, такое как соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, IXb, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль, вводят субъекту в соответствии с эффективной схемой дозирования в течение желаемого периода времени или продолжительности, например, по меньшей мере приблизительно раз в день, по меньшей мере приблизительно раз в неделю, по меньшей мере приблизительно раз в месяц, по меньшей мере приблизительно раз в 2 месяца, по меньшей мере приблизительно раз в 3 месяца, по меньшей мере приблизительно раз в 4 месяца, по меньшей мере приблизительно раз в 6 месяцев или по меньшей мере приблизительно раз в 12 месяцев или дольше. Согласно некоторым вариантам реализации соединение вводят по ежедневной или периодической схеме. Согласно некоторым вариантам реализации соединение вводят еженедельно. Согласно некоторым вариантам реализации соединение вводят по ежемесячной схеме. Согласно некоторым вариантам реализации соединение вводят каждые два месяца. Согласно некоторым вариантам реализации соединение вводят каждые три месяца. Согласно некоторым вариантам реализации соединение вводят каждые четыре месяца. Согласно некоторым вариантам реализации соединение вводят

каждые пять месяцев. Согласно некоторым вариантам реализации соединение вводят каждые 6 месяцев.

[0236] Согласно некоторым вариантам реализации указанное соединение, такое как соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, IXb, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль, вводят субъекту подкожно или внутримышечно по меньшей мере один раз в месяц. В некоторых вариантах реализации соединение (например, соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль) вводят субъекту подкожно или внутримышечно по меньшей мере приблизительно раз в 2 месяца или по меньшей мере приблизительно раз в 3 месяца или по меньшей мере приблизительно раз в 4 месяца или по меньшей мере приблизительно раз в 6 месяцев. В некоторых вариантах реализации соединение (например, соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль) подкожно вводят субъекту по меньшей мере приблизительно раз в месяц. В некоторых вариантах реализации соединение (например, соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль) подкожно вводят субъекту по меньшей мере приблизительно раз в 2 месяца. В некоторых вариантах реализации соединение (например, соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль) подкожно вводят субъекту по меньшей мере приблизительно раз в 3 месяца.

[0237] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения дозировку или частоту введения доз соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**,

VIII , **IX**, **IXa**, IXb, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли корректируют в течение курса лечения на основании заключения лечащего врача.

[0238] В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb, X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb**) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в дозе, которая является эффективной. Например, количество дозы может составлять от 1 мг до 1000 мг соединения.

[0239] Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем документе способы включают обусловленное событиями введение субъекту соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли.

[0240] Используемые в настоящем описании термины "обусловленное событием" и "обусловленное событием введение" относятся к введению соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли, (1) до события (*например*, за 2 часа, 1 день, 2 дня, 5 дней или 7 или более дней до события), которое подвергнет индивидуума воздействию ВИЧ (или которое иным образом увеличит риск инфицирования индивидуума ВИЧ); и/или (2) во время события (или более чем одного повторяющегося события), которое подвергнет индивидуума воздействию ВИЧ (или которое иным образом увеличит риск инфицирования индивидуума ВИЧ); и/или (3) после события (или после заключительного события в серии повторяющихся событий), которое подвергнет индивидуума воздействию ВИЧ (или которое иным образом увеличит риск инфицирования индивидуума ВИЧ). Согласно некоторым вариантам реализации обусловленное событием введение осуществляют до контакта субъекта с ВИЧ. Согласно некоторым вариантам

реализации введение, обусловленное событием, осуществляют после контакта субъекта с ВИЧ. Согласно некоторым вариантам реализации управляемое событием введение осуществляют до контакта субъекта с ВИЧ и после контакта субъекта с ВИЧ.

[0241] В некоторых вариантах реализации соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль вводят до контакта субъекта с ВИЧ.

[0242] Пример схемы дозирования, обусловленной событием, включает введение соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa** , **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли в течение 24-2 часов до контакта с ВИЧ (например, первой половой активности с половым партнером, о котором известно, что он является ВИЧ-положительным, включая половой акт) с последующим введением соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или фармацевтически приемлемой соли, каждые 24 часа в течение периода воздействия (например, сексуальная активность с половым партнером, известным как ВИЧ-положительный), с последующим дополнительным введением соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли после последнего воздействия (*например,* сексуальная активность с половым партнером, известным как ВИЧ-положительный) и последним введением соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, IXb , **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb**, или его фармацевтически приемлемая соль, через 24 часа.

[0243] Дополнительный пример схемы дозирования, обусловленной событием, включает введение соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли в

течение 24 часов до воздействия ВИЧ (например, сексуальная активность с половым партнером, для которого известен его ВИЧ-положительный статус), затем ежедневное введение в течение периода воздействия (например, сексуальная активность с половым партнером, для которого известен его ВИЧ-положительный статус, включая последний половой акт) с последующим последним введением приблизительно через 24 часа после последнего воздействия (которое может представлять собой увеличенную дозу, такую как двойная доза).

[0244] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, например, при введении в качестве ДКП, соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, например, при введении в качестве обусловленной событием доконтактной профилактики (ДКП), соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль вводят перед событием за промежуток времени от 1 часа до 10 дней, от 1 часа до 7 дней, от 1 часа до 5 дней, от 1 до 72 часов, от 1 до 48 часов, от 1 до 24 часов или от 12 до 12 часов до события, которое повышает риск инфицирования индивидуума ВИЧ (например, до половой или другой формы инфицирования вирусом ВИЧ). Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение 10 дней, 7 дней, 5 дней, 72 часов, 60 часов, 48 часов, 24 часов, 12 часов, 9 часов, 6 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов или 1 часа до события, которое повышает риск инфицирования индивидуума ВИЧ (например, до полового акта или другого воздействия вируса ВИЧ). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, когда соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**,

VIIb, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль вводят до события (например, вводят до события), которое увеличивает риск инфицирования индивидуума ВИЧ, его вводят ежедневно до события (например, до сексуальной активности). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, когда соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль вводят до события, которое увеличивает риск инфицирования индивидуума ВИЧ, его вводят от одного до трех раз до события.

[0245] Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, например, при введении в составе обусловленной событием схемы ДКП, соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX** , **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль вводят во время воздействия ВИЧ. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, где соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** вводят до воздействия, соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно (например, в виде однократной дозы) во время воздействия ВИЧ (например, в течение периода сексуальной активности с половым партнером, о котором известно, что оно является ВИЧ-положительным). Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемую соль вводят ежедневно (например, в течение 1-7 дней) после окончательного воздействия ВИЧ (например, после периода сексуальной активности с половым партнером, который, как известно, является ВИЧ-положительным).

Согласно некоторым вариантам реализации введение продолжают в течение 1 или 2 дней после окончательного воздействия ВИЧ.

[0246] Дополнительные примеры доконтактной профилактики (ДКП) и/или постконтактной профилактики (ПКП) можно найти, например, в кратком отчете о клиническом исследовании под названием «On Demand Antiretroviral Pre-exposure Prophylaxis for HIV Infection in Men Who Have Sex With Men» (клиническое исследование № NCT01473472); кратком отчете о клиническом исследовании под названием «Prevention of HIV in Île-de-France» (клиническое исследование № NCT03113123) и в Molina, *et al. N. Engl. J. Med.* 2015, 353: 2237-2246, полное описание каждого из указанных документов включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0247] Согласно некоторым вариантам реализации способы снижения риска приобретения ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение соединения формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa** или **XIb** или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с более безопасными половыми контактами. Согласно некоторым вариантам реализации способы снижения риска инфицирования ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) включают введение индивидууму, подверженному риску инфицирования ВИЧ. Примеры лиц, подверженных высокому риску заражения ВИЧ, включают, без ограничения, лиц, подверженных риску передачи ВИЧ половым путем.

[0248] Согласно некоторым вариантам реализации снижение риска инфицирования ВИЧ составляет по меньшей мере приблизительно 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 95%. Согласно некоторым вариантам реализации снижение риска инфицирования ВИЧ составляет по меньшей мере примерно 75%. Согласно некоторым вариантам реализации снижение риска инфицирования ВИЧ составляет примерно 80%, 85% или 90%.

Лекарственная форма

[0249] Составы, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические агенты и растворенные вещества, которые делают состав изотоничным с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Согласно некоторым вариантам реализации суспензия представляет собой микросуспензию. Согласно некоторым вариантам реализации суспензия представляет собой наносуспензию.

[0250] Согласно некоторым вариантам реализации лекарственные формы, подходящие для парентерального введения (например, внутримышечного (в/м) и подкожного (п/к) введения), будут включать одно или более вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и физиологически безвредны для реципиента. Примеры подходящих вспомогательных веществ хорошо известны специалисту в области парентерального введения и могут быть найдены, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6th edition 2009.

[0251] Согласно некоторым вариантам реализации активный ингредиент (*например*, соединение формулы **I**, **II**, **IIIa**, **IIIb**, **IV**, **Va**, **Vb**, **VI**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb XI**, **XIa** или **XIb**) присутствует в виде свободной кислоты.

[0252] Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, представляет собой парентеральный состав. Согласно некоторым вариантам реализации указанный состав вводят нуждающемуся в этом

субъекту подкожно. Согласно некоторым вариантам реализации состав вводят нуждающемуся в этом субъекту внутримышечно.

[0253] Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с неактивными ингредиентами для получения лекарственной формы, может варьироваться в зависимости от предполагаемого субъекта лечения и конкретного способа введения. Например, согласно некоторым вариантам реализации лекарственная форма для перорального введения людям может содержать приблизительно от 1 до 1000 мг активного материала, приготовленного с подходящим и удобным количеством материала-носителя (например, неактивного ингредиента или материала вспомогательного вещества). Согласно некоторым вариантам реализации материал-носитель составляет от приблизительно 5 до приблизительно 95% от общего количества композиций (масса: масса).

[0254] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, композиции согласно этим вариантам реализации изобретения могут включать другие агенты, обычные в данной области техники, учитывая тип рассматриваемой композиции, например, композиции, подходящие для перорального введения, могут включать ароматизаторы.

Аббревиатуры

[0255] Сокращения, используемые в настоящем документе, имеют следующие соответствующие значения:

ACN	ацетонитрил
водн.	водный

AXI	анионообменный изократический
AZ-H	амилоза трис(3-хлор-4-метилфенилкарбамат)
AZT	азидотимидин или зидовудин
атм	атмосферы
Bn	бензил
bNAbs	широко нейтрализующие антитела к ВИЧ
Boc или Boc	*трет*-бутоксикарбонил
Boc_2O	ди-*трет*-бутилдикарбонат
Cbz	бензилоксикарбонил
CbzCl или Cbz-Cl	бензилхлорформиат
Cp	циклопентадиенил
CC_{50}	50% цитотоксическая концентрация
CCM	среда для культивирования клеток
Cp_2TiMe_2	диметилтитаноцен или бис(циклопентадиенил) диметилтитан или реагент Петасиса
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДХЭ	дихлорэтан
ДХМ	дихлорметан

Dd	дублет дублетов
Ddd	дублет дублета дублетов
Dddd	дублет дублета дублета дублетов
Ddq	дублет дублета квартетов
Ddt	дублет дублета триплетов
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
ДМФА	диметилформамид
DMP	Периодинан Десса-Мартина
ДМСО	диметилсульфоксид
Dpm	дипивалоилметанато или 2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандионато
Dq	дублет квартетов
Dt	дублет триплетов
Dtd	дублет триплета дублетов
EC_{50}	полумаксимальная эффективная концентрация
Et	Этил
Et_2O	диэтиловый эфир
Et_3N	триэтиламин

EtOAc	этилацетат
EtOH	Этанол
FBS	фетальная бычья сыворотка (культуральная среда)
Gen	Поколение
Grubbs Gen 1	Катализатор Граббса (Grubbs Catalyst™) 1го поколения
ч	час(ы)
HATU	2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
ВЭЖХ	жидкостная хроматография высокого давления
HS	человеческая сыворотка
Гц	Герц
IA	амилоза трис(3,5-диметилфенилкарбамат)
IB	целлюлоза трис(3,5-диметилфенилкарбамат)
IPA	изопропиловый спирт
LA	пролонгированного действия
ЖХМС или ЖХ-МС	жидкостная хроматография-масс-спектроскопия
m	мультиплет
M	Молярный

Me	Метил
MeCN	ацетонитрил
MeI	метилйодид
MeLi	метиллитий
MeMgBr	метилмагния бромид
MeOH	Метанол
Me_2S	диметилсульфид
Me_3SiCHN_2	(триметилсилил)диазометан
МГц	Мегагерц
мин	минута(ы)
ммоль	миллимоль
μM	микромолярный
μмоль	микромоль
мл	миллилитр
$Mn(dpm)_3$	трис(дипивалоилметано)марганец
МС	масс-спектроскопия
МТ-4 или МТ4	т-клеточная линия металлотионеина 4 человека

m/z	отношение массы к заряду
N	нормальный
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
OAc	Ацетат
OD-H	целлюлоза трис(3,5-диметилфенилкарбамат)
p	Pentet
PA	скорректированный белок
Ph	Фенил
PhCHO	бензальдегид
$PhSiH_3$	фенилсилан
ppm	частей на миллион
преп.	препаративная
q	Квартет
qd	квартет дублетов
рац.	рацемический
отн.	относительный (стереохимия или конфигурация)
RLuc	Люцифераза Рениллы или люциферин-2-монооксигеназа Рениллы

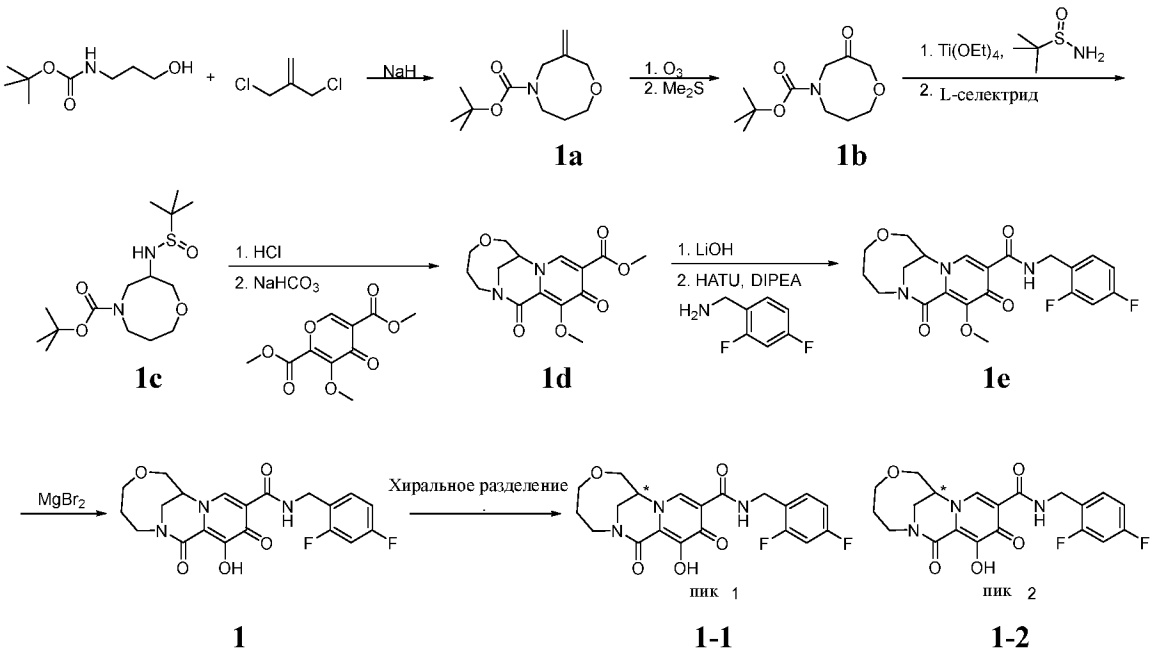
ОФ	обращенно-фазовая
RPMI	Институт имени Розуэлла Парка (культуральная среда)
КТ или К.Т.	комнатная температура
s	Синглет
СЖХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
СГХ	сольватирующая газовая хроматография
STAB	триацетоксиборгидрид натрия
t	Триплет
td	триплет дублетов
tdd	триплет дублета дублетов
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
$Ti(OEt)_4$	этоксид титана(IV)
ТМС	триметилсилил
TLR	толл-подобный рецептор
tt	триплет триплетов
УФ	ультрафиолетовое излучение

масс. Масса

Следующие примеры предложены в иллюстративных целях и не являются ограничивающими.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Получение (S)- и (R)-N-(2,4-дифторбензил)-13-гидрокси-1,12-диоксо-1,4,5,7,8,12-гексагидро-3H-2,8-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазецин-11-карбоксамида (1-1, 1-2):



Синтез *трет*-бутил-3-метилен-1,5-оксазокан-5-карбоксилата (**1a**):

[0256] Раствор *трет*-бутил-N-(3-гидроксипропил)карбамата (1005,4 мг, 5,74 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали на ледяной солевой бане, при этом добавляли порциями 60% гидрид натрия в минеральном масле (~526 мг, 13,2 ммоль). После перемешивания ~30 минут на холодной бане добавляли 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ен (0,61 мл, 5,80 ммоль) в течение 15 минут с помощью устройства шприцевого типа. Полученную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно гасили путем добавления ледяной воды и разбавляли водой (~100 мл), после чего проводили экстракцию продукта этилацетатом (2 х ~100 мл). После того, как органические экстракты промывали водой (~100-150 мл х 1), органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-~70% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 171,74 $[M+H-C_4H_8]^+$.

Синтез *трет*-бутил-3-оксо-1,5-оксазокан-5-карбоксилата (**1b**):

[0257] *трет*-Бутил-3-метилен-1,5-оксазокан-5-карбоксилат (**1a**, 339 мг, 1,49 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали при -78 °С в бане при барботировании озона через смесь до появления синего цвета. При появлении синего озонового цвета добавляли диметилсульфид (5 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 251,96 $[M+Na]^+$.

Синтез *трет*-бутил-3-((*трет -бутилсульфинил*)амино)-1,5-оксазокан-5-карбоксилата (**1c**):

[0258] Раствор **1b** (315 мг, 1,38 ммоль), *рац*-2-метилпропан-2-сульфинамида (170,3 мг, 1,41 ммоль) и этоксида титана (IV) (0,59 мл, 2,81 ммоль) в ТГФ (5,5 мл) кипятили с обратным холодильником при 70 °С на бане в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и дополнительно охлаждали до температуры приблизительно -50 °С до добавления 1М L-селектрида в ТГФ (5,5 мл). Через 30 мин реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0 °С и добавляли метанол до тех пор, пока не было выделения газа. К раствору добавляли рассол при интенсивном перемешивании, полученную смесь

фильтровали через Celite®, и твердые вещества промывали этилацетатом. После того, как фильтрат экстрагировали этилацетатом (х 3), объединенные органические фракции промывали солевым раствором (х 1), объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 50-100% этилацетата в гексане, затем 0-20% метанола в этилацетате с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 334,94 $[M+H]^+$.

Синтез метил-13-метокси-1,12-диоксо-1,4,5,7,8,12-гексагидро-3H-2,8-метанопиридо [1,2-d][1,4,7]оксадиазецин-11-карбоксилата(**1d**):

[0259] Раствор **1c** (274 мг, 0,82 ммоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре, при этом добавляли 4 н. HCl в диоксане (4 мл). Через 1 ч полученную суспензию концентрировали и сушили в течение ночи. В колбу, содержащую остаток, добавляли диметил-3-метокси-4-оксо-4H-пиран-2,5-дикарбоксилат (242,5 мг, 1,00 ммоль) и бикарбонат натрия (278,4 мг, 3,31 ммоль) в воде (1 мл) и метаноле (3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и в бане с температурой 40 °C.

[0260] Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и остаток растворяли в водном ДМФА, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-60% ацетонитрилом (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 323,16 $[M+H]^+$.

Синтез N-(2,4-дифторбензил)-13-метокси-1,12-диоксо-1,4,5,7,8,12-гексагидро-3H-2,8-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазецин-11-карбоксамида (**1e**):

[0261] К раствору метил-13-метокси-1,12-диоксо-1,4,5,7,8,12-гексагидро-3H-2,8-метанопиридо [1,2-d][1,4,7]оксадиазецин-11-карбоксилата (**1d**, 30,8 мг, 95,6 мкмоль) в метаноле (0,5 мл) добавляли 1 н. гидроксид лития (0,2 мл) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После того, как реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н.HCl (~ 0,2 мл), полученный раствор концентрировали досуха и упаривали совместно с толуолом (x 3). К предыдущему остатку добавляли (2,4-дифторфенил)метанамин (26,1 мг, 182 мкмоль), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (HATU, 62,2 мг, 163,5 мкмоль) и ДМФА (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в виде N,N-диизопропилэтиламина (0,1 мл, 574,1 мкмоль). Через 1 ч реакционную смесь растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (x 2), насыщенным раствором бикарбоната натрия (x 2) и солевым раствором (x 1). После того, как водные фракции экстрагировали этилацетатом (x 1), две органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ДМФА, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-60% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 434,22 $[M+H]^+$.

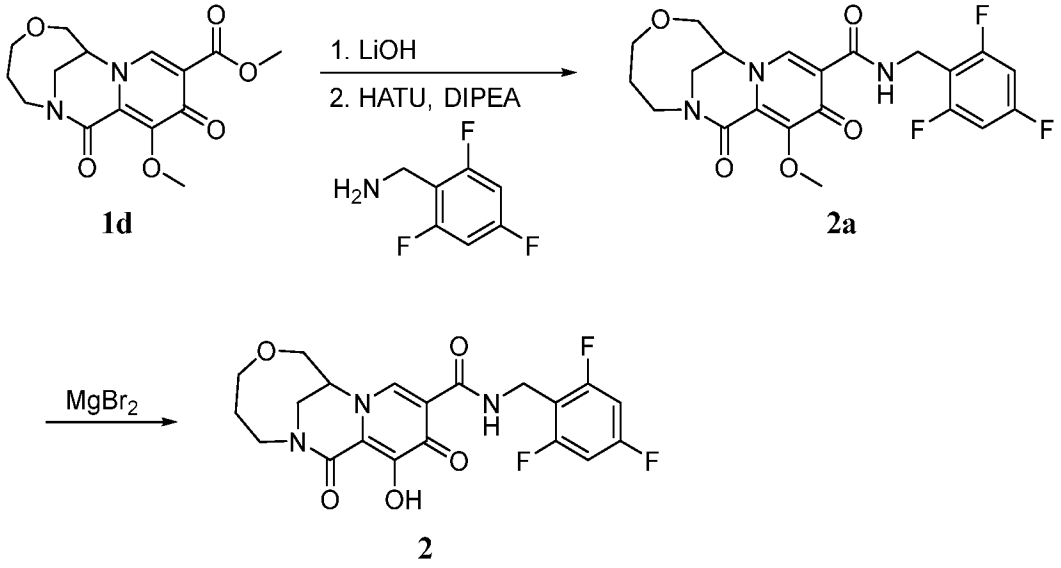
Синтез (рац), (*S*)- и (*R*)-N-(2,4-дифторбензил)-13-гидрокси-1,12-диоксо-1,4,5,7,8,12-гексагидро-3H-2,8-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазецин-11-карбоксамида (**1, 1-1, 1-2**):

[0262] К раствору N-(2,4-дифторбензил)-13-метокси-1,12-диоксо-1,4,5,7,8,12-гексагидро-3H-2,8-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазецин-11-карбоксамида (**1e**, 13,7 мг,

31,6 мкмоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли бромид магния (16,2 мг, 88,5 мкмоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при 50 °C в бане. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и остаток растирали с 2 н. HCl (~ 0,5 мл) и водой (~ 1,5 мл) при 0 °C. После обработки ультразвуком суспензию разбавляли ДМФА (3 мл), чтобы сделать ее раствором, перед фильтрацией. Отфильтрованный раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-60% ацетонитрил (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*м/з*) 420,23 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 1H), 6,93 (ddq, *J* = 10,8, 5,8, 2,8 Гц, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 4,07 (d, *J* = 33,0 Гц, 4H), 3,95 (dd, *J* = 14,9, 1,7 Гц, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,13 (ddd, *J* = 13,9, 7,5, 4,6 Гц, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,86 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -114,07 (p, *J* = 7,6 Гц), -116,55 (q, *J* = 8,7 Гц).

[0263] N-(2,4-дифторбензил)-13-гидрокси-1,12-диоксо-1,4,5,7,8,12-гексагидро-3H-2,8-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазецин-11-карбоксамид (**1**, 15 мг) разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии на колонке AZ-H с использованием сорастворителя этанол-ТФК с получением **1-1** и **1-2**.

Пример 2: Получение 13-гидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,7,8,12-гексагидро-3H-2,8-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазецин-11-карбоксамида (2):



Синтез 13-метокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,7,8,12-гексагидро-3H-2,8-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазецин-11-карбоксамида (**2a**):

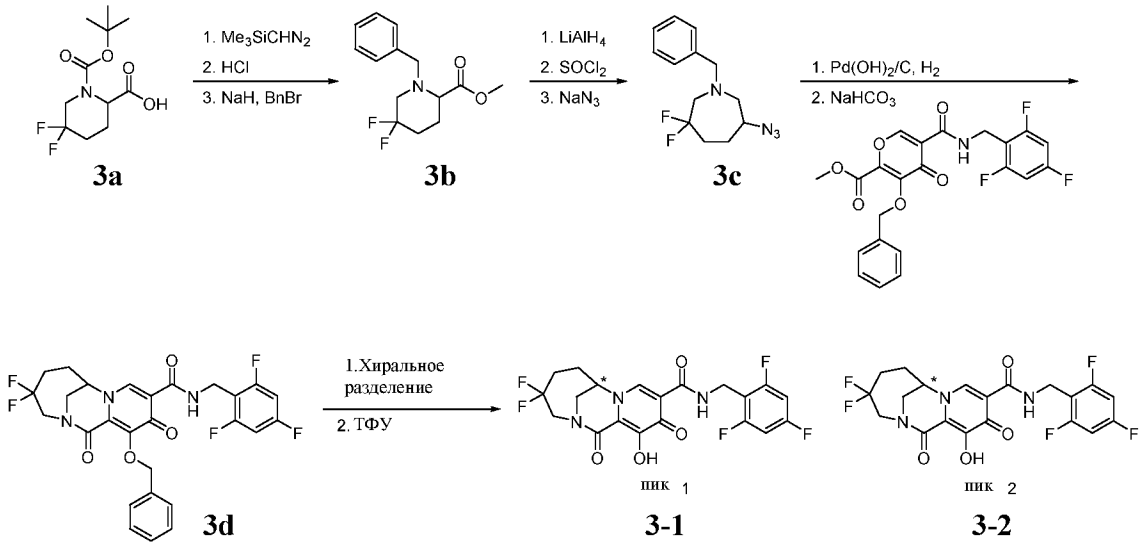
[0264] К раствору метил-13-метокси-1,12-диоксо-1,4,5,7,8,12-гексагидро-3H-2,8-метанопиридо [1,2-d][1,4,7]оксадиазецин-11-карбоксилата (**1d**, 32,7 мг, 101,5 мкмоль) в метаноле (0,5 мл) добавляли 1 н. гидроксид лития (0,2 мл) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После того, как реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н.HCl (~ 0,2 мл), полученный раствор концентрировали досуха и упаривали совместно с толуолом (x 3). К предыдущему остатку добавляли (2,4,6-трифторфенил)метанамин (30,8 мг, 191,15 мкмоль), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (HATU, 57,9 мг, 152,2 мкмоль) и ДМФА (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре, при этом добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,1 мл, 574,1 мкмоль). Через 1 ч реакционную смесь растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (x 2), насыщенным раствором бикарбоната натрия (x 2) и солевым раствором (x 1). После того, как водные

фракции экстрагировали этилацетатом (х 1), две органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ДМФА, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ дважды (колонка, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-60% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 452,23 $[M+H]^+$.

Синтез 13-гидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,7,8,12-гексагидро-3H-2,8-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазецин-11-карбоксамида (**2**):

[0265] К раствору 13-метокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,7,8,12-гексагидро-3H-2,8-метанопиридо [1,2-d][1,4,7]оксадиазецин-11-карбоксамида (**2a**, 9,3 мг, 20,6 мкмоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли бромид магния (16,2 мг, 88,0 мкмоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при 50 °C на бане. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали и концентрировали, а остаток растворяли в ДМФА (0,5 мл) и 2 н. HCl (0,1 мл). После фильтрации раствора фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-60% ацетонитрил (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 420,23 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,40 (td, *J* = 8,8, 6,4 Гц, 1H), 6,93 (ddq, *J* = 10,8, 5,8, 2,8 Гц, 2H), 4,57 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,43 - 4,26 (m, 2H), 4,07 (d, *J* = 33,0 Гц, 4H), 3,95 (dd, *J* = 14,9, 1,7 Гц, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,13 (ddd, *J* = 13,9, 7,5, 4,6 Гц, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,86 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -114,07 (p, *J* = 7,6 Гц), -116,55 (q, *J* = 8,7 Гц).

Пример 3: Получение (*R*)- и (*S*)-(7R)-4,4-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (3-1, 3-2):



Синтез 1-бензил-5,5-дифторпиперидин-2-карбоксилат (**3b**):

[0266] Раствор 1-*трет* -бутоксикарбонил-5,5-дифтор-пиперидин-2-карбоновой кислоты (**3a**, 1,999 г, 7,54 ммоль) растворяли в метаноле при 0 °C и добавляли 2 M (триметилсилил)диазометан в диэтиловом эфире (~10 мл) до тех пор, пока не сохранялся желтый цвет. Через 15 мин к реакционной смеси добавляли разбавленную уксусную кислоту до исчезновения желтого цвета и смесь концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% этилацетат в гексане с получением 1-(*трет*-бутил) 2-метил-5,5-дифторпиперидин-1,2-дикарбоксилата.

[0267] Раствор 1-(*трет*-бутил)-2-метил-5,5-дифторпиперидин-1,2-дикарбоксилата (1,94 г, 6,93 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и 4 н. HCl в диоксане (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч раствор концентрировали и остаток растворяли в насыщенном растворе бикарбоната натрия и продукт экстрагировали

этилацетатом (х 2). Органические экстракты промывали солевым раствором (х 1), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетата в гексане с получением метил-5,5-дифторпиперидин-2-карбоксилата.

[0268] Раствор метил-5,5-дифторпиперидин-2-карбоксилата (962 мг, 5,37 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 0 °С, при этом добавляли по частям 60% гидрид натрия в минеральном масле (305 мг, 7,63 ммоль). Через 30 минут при 0 °С добавляли бензилбромид (0,96 мл, 8,1 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и комнатной температуре в течение 1 ч, добавляли дополнительный 60% гидрид натрия в минеральном масле (150 мг, 3,75 ммоль) и бензилбромид (0,5 мл, 4,20 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 2 н. HCl (~4 мл) при 0 °С и разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия (~100 мл), после чего продукт экстрагировали этилацетатом (~100 мл х 2). Органические экстракты промывали водой (150 мл х 1), объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 270,10 $[M+H]^+$.

Синтез 6-азидо-1-бензил-3,3-дифторазепан (**3c**):

[0269] Раствор метил-1-бензил-5,5-дифторпиперидин-2-карбоксилата (1011 мг, 3,76 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 0 °С, при этом добавляли 1 М $LiAlH_4$ (5 мл, 5 ммоль). Через 30 минут при 0 °С реакционную смесь интенсивно перемешивали при 0 °С и гасили путем добавления по каплям воды (0,19 мл), 15% NaOH (0,19 мл) и воды (0,57 мл), последовательно, и разбавляли этиловым эфиром (~15 мл). После того, как

полученную суспензию интенсивно перемешивали в течение 30 минут при 0 °C, смесь фильтровали через Celite® и фильтрат обрабатывали $MgSO_4$ и снова фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением (1-бензил-5,5-дифторпиперидин-2-ил)метанола. МС (*m/z*) 242,10 $[M+H]^+$.

[0270] (1-бензил-5,5-дифтор-2-пиперидил)метанол (606,6 мг, 2,51 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл) и добавляли тионилхлорид (3 мл, 41,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60 °C. Через 1,25 ч реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в насыщенном растворе бикарбоната натрия (~20 мл) и этилацетате (~25 мл). После того, как две фракции были разделены, водную фракцию экстрагировали этилацетатом (~25 мл x 1). Органические фракции промывали солевым раствором (~20 мл x 1), объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 1-бензил-2-(хлорметил)-5,5-дифторпиперидина. МС (*m/z*) 260,10 $[M+H]^+$.

[0271] Неочищенный хлорид и азид натрия (187 мг, 2,88 ммоль) в ДМСО (4 мл) перемешивали при 90 °C на бане в течение 4 часов и охлаждали при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (~50 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (~5 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (~30 мл x 3). Экстракты промывали водой (~50 мл x 1), объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 267,06 $[M+H]^+$.

Синтез 12-(бензилокси)-4,4-дифтор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**3d**):

[0272] Суспензию 6-азидо-1-бензил-3,3-дифторазепана (323 мг, 1,21 ммоль) и 20% гидроксида палладия на угле (49 мг) в метаноле (10 мл) и концентрированной HCl (0,5

мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и промывали метанолом. Фильтрат и промывки объединяли и полностью концентрировали с получением неочищенного дигидрохлорида 6,6-дифторазепан-3-амина.

[0273] Неочищенный дигидрохлорид 6,6-дифторазепан-3-амина (119,9 мг, 0,54 ммоль), метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилат (280,8 мг, 0,63 ммоль) и бикарбонат натрия (238,7 мг, 2,84 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и воде (1 мл) и полученный раствор перемешивали при 55 °C на бане в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате и воде. После того, как две фракции были разделены, водную фракцию экстрагировали этилацетатом (x 1) и две органические фракции промывали водой (x 1), объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% метанолом в дихлорметане с получением частично очищенного продукта.

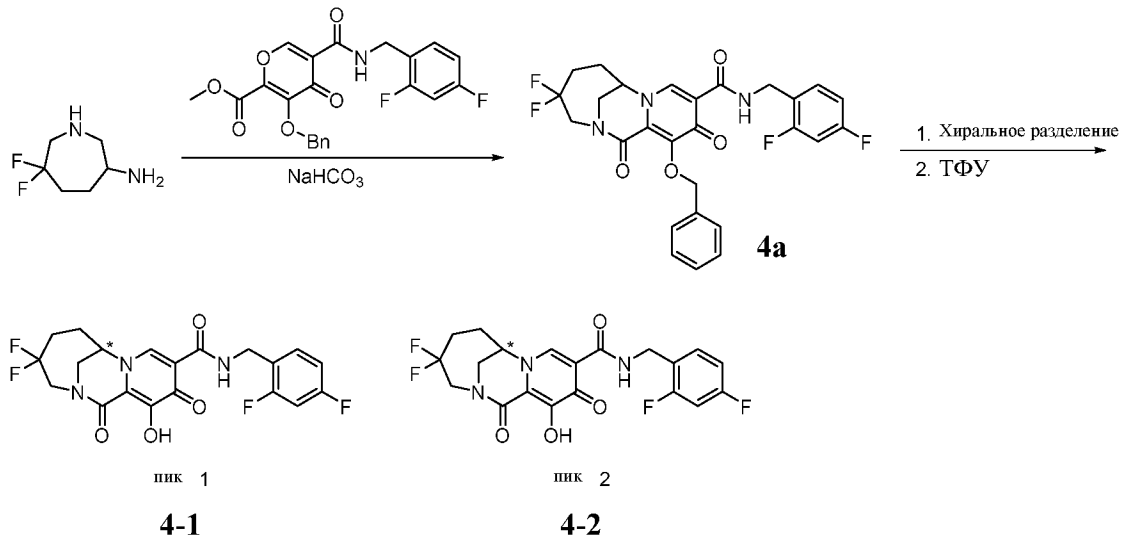
[0274] Частично очищенный продукт растворяли в ДМФА, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 30-90% ацетонитрилом (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут, и собранную фракцию сушили с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 548,14 $[M+H]^+$.

Синтез (*R*)- и (*S*)-(7R)-4,4-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**3-1. 3-2**)

[0275] 12-(Бензилокси)-4,4-дифтор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**3d**, 140,7 мг)

разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хроматографии на колонке IA с использованием метанола в качестве сорастворителя с получением 47,4 мг **3d-1** и 46,9 мг **3d-2**. Отделенные энантиомеры растворяли в толуоле (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Отдельные реакции концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-14% метанола в дихлорметане с получением соответствующих указанных в заголовке соединений. МС (*m/z*) 458,16 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 12,34 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,02 - 6,66 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,70 (ddt, *J* = 14,4, 11,6, 2,8 Гц, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 4,37 (dd, *J* = 13,5, 4,2 Гц, 1H), 4,04 (dd, *J* = 13,6, 8,2 Гц, 1H), 3,89 (ddt, *J* = 11,8, 7,8, 3,7 Гц, 1H), 3,19 (ddd, *J* = 31,8, 14,2, 1,9 Гц, 1H), 2,42 - 2,22 (m, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,62 (m, 1H).

Пример 4: Получение (*R*)- и (*S*)-(7R)-N-(2,4-дифторбензил)-4,4-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (4-1, 4-2):



4-1 **4-2**

Синтез 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,4-дифтор-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**4a**):

[0276] Неочищенный дигидрохлорид 6,6-дифторазепан-3-амина (116,7 мг, 0,52 ммоль), метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилат (273,2 мг, 0,64 ммоль) и бикарбонат натрия (225,7 мг, 2,69 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и воде (1 мл) и полученный раствор перемешивали при 55 °C на бане в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате и воде. После того, как две фракции были разделены, водную фракцию экстрагировали этилацетатом (x 1) и две органические фракции промывали водой (x 1), объединяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% метанолом в дихлорметане с получением частично очищенного продукта.

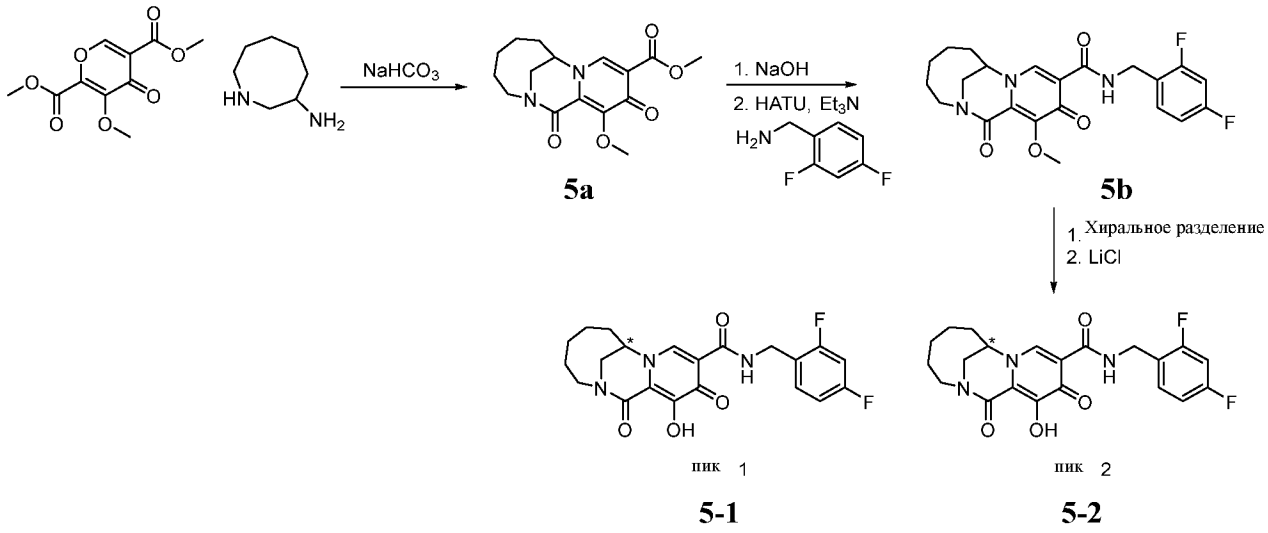
[0277] Частично очищенный продукт растворяли в ДМФА, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 30-90% ацетонитрилом (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут, и собранную фракцию сушили с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 530,12 $[M+H]^+$.

Синтез (*R*)- и (*S*)-(7R)-N-(2,4-дифторбензил)-4,4-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**4-1, 4-2**):

[0278] 12-(Бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,4-дифтор-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**4a**, 133 мг) разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии на колонке IA с использованием метанола в качестве сорастворителя с получением **4a-1** и

4a-2. Отделенные энантиомеры растворяли в толуоле (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Отдельные реакции концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-14% метанола в дихлорметане с получением указанных в заголовке соединений. МС (*m/z*) 440,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 12,36 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 1H), 6,94 (ddq, *J* = 11,0, 5,2, 2,8 Гц, 2H), 4,71 (tt, *J* = 11,7, 2,8 Гц, 1H), 4,57 (d, *J* = 6,0 Гц, 2H), 4,38 (dd, *J* = 13,5, 4,2 Гц, 1H), 4,06 (dd, *J* = 13,6, 8,1 Гц, 1H), 3,90 (td, *J* = 8,2, 4,2 Гц, 1H), 3,20 (ddd, *J* = 31,8, 14,2, 1,9 Гц, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,63 (m, 1H).

Пример 5: Получение (*R*)- и (*S*)- N-(2,4-дифторбензил)-13-гидрокси-1,12-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида (5-1, 5-2):



Синтез метил-13-метокси-1,12-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксилата (**5a**):

[0279] Во флакон вносили азокан-3-амин (0,13 г, 1,0 ммоль), бикарбонат натрия (66 мг, 0,79 ммоль), метанол (3 мл) и воду (0,3 мл). Добавляли диметил-3-метокси-4-оксо-4H-

пиран-2,5-дикарбоксилат (100 мг, 0,41 ммоль) и смесь перемешивали при 30 °C. Через 2 ч смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 321,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8,07 (s, 1H), 4,43 (ddd, J = 13,6, 8,8, 4,4 Гц, 1H), 4,18 (ddt, J = 7,9, 5,3, 2,2 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,94 (dd, J = 14,4, 2,7 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 14,5, 2,1 Гц, 1H), 2,86 (ddd, J = 14,0, 6,2, 4,2 Гц, 1H), 2,16 (ddd, J = 15,1, 8,7, 5,4 Гц, 1H), 2,00 - 1,56 (m, 6H), 1,57 - 1,45 (m, 1H).

Синтез N-(2,4-дифторбензил)-13-метокси-1,12-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида (**5b**):

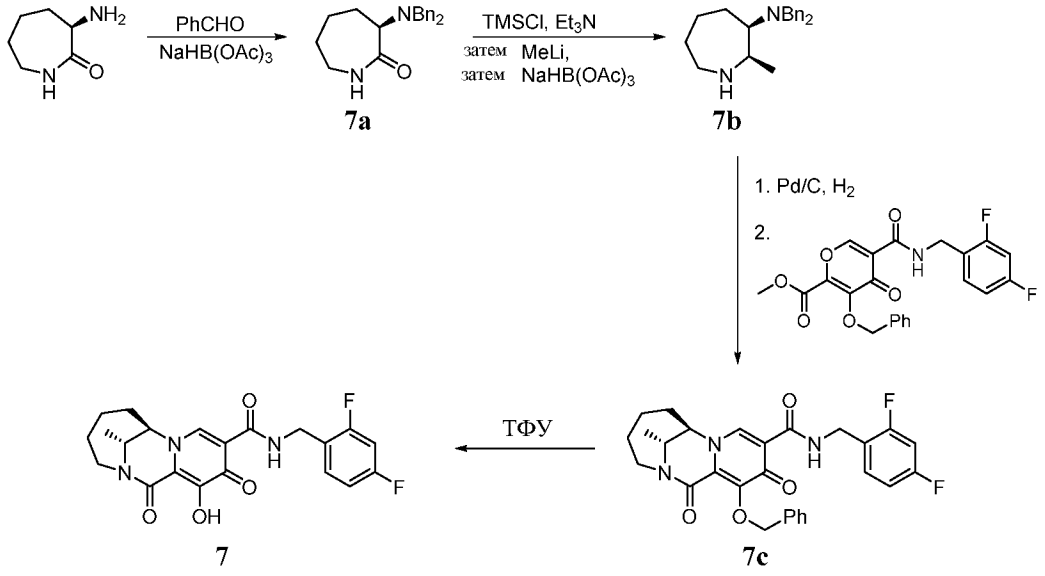
[0280] Метил-13-метокси-1,12-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксилат (80 мг, 0,25 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли 1 M NaOH (0,75 мл, 0,75 ммоль). Через 25 минут реакцию гасили добавлением 2M HCl и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДХМ (2 мл) с (2,4-дифторфенил)метанамином (54 мг, 0,37 ммоль) и триэтиламином (0,10 мл, 0,75 ммоль). Добавляли HATU (114 мг, 0,30 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 минут реакционную смесь концентрировали досуха, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 432,2 $[M+H]^+$.

Синтез (*8R*)- и (*8S*)-N-(2,4-дифторбензил)-13-гидрокси-1,12-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида (**5-1**, **5-2**):

[0281] N-(2,4-дифторбензил)-13-метокси-1,12-диоксо-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамид (43 мг) разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии на колонке IB с использованием сорастворителя MeOH с получением **5c-1** и **5c-2**. Отделенные энантиомеры растворяли в

ДМФА (0,5 мл) с хлоридом лития (84 мг, 2,0 ммоль) и перемешивали при 100 °C в течение 1 ч. Отдельные реакции охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водным ТФУ, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением указанных в заголовке соединений. МС (*m/z*) 418,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 10,47 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,43 (td, J = 9,3, 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,10 - 6,83 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,48 (tt, J = 6,1, 2,5 Гц, 1H), 4,25 (ddd, J = 13,6, 8,3, 5,2 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 14,5, 2,8 Гц, 1H), 3,80 (dd, J = 14,5, 2,1 Гц, 1H), 3,03 (ddd, J = 13,8, 6,0, 4,8 Гц, 1H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 1,94 - 1,70 (m, 3H), 1,62 - 1,47 (m, 4H).

Пример 6: Получение (7R,13R)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-13-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (7):



Синтез (R)-3-(дибензиламино)азепан-2-она (**7a**):

[0282] (3R)-3-аминоазепан-2-он (1,51 г, 11,8 ммоль) объединяли с бензальдегидом (3,61 мл, 35 ммоль) и молекулярными ситами (4 г) в 1,2-ДХЭ при 15 °C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,49 г, 35,3 ммоль). После перемешивания в течение 90

минут смесь гасили водным бикарбонатом натрия и фильтровали. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 309,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,41 (d, J = 7,2 Гц, 4H), 7,37 - 7,30 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 4,09 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 3,91 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 3,44 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 3,12 (dt, J = 14,0, 6,7 Гц, 1H), 2,92 (ddd, J = 15,3, 10,8, 5,4 Гц, 1H), 2,01 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 1,96 - 1,65 (m, 2H), 1,53 - 1,32 (m, 2H).

Синтез (2R,3R)-N,N-дибензил-2-метилазепан-3-амина (**7b**):

[0283] (3*R*)-3-(дибензиламино)азепан-2-он (**7a**, 637 мг, 2,07 ммоль) суспендировали в толуоле (20 мл) с триэтиламином (0,57 мл, 4,1 ммоль) при 0 °C. По каплям добавляли хлортриметилсилан (0,29 мл, 2,3 ммоль) в толуоле (3 мл). Через 5 мин смесь нагревали до 50 °C и перемешивали в течение 3 ч. Суспензию охлаждали до 5 °C и осадок удаляли фильтрованием, промывая вперед гексанами: эфиром в соотношении 1:1. Супернатант концентрировали досуха и помещали под высокий вакуум на ночь. Остаток растворяли в эфире (30 мл), охлаждали до -78 °C и медленно добавляли 1,6 M MeLi (2,84 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и добавляли дополнительный 1,6 M MeLi (1 мл). Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до 5 °C, гасили водным хлоридом аммония и разбавляли водным бикарбонатом натрия и этилацетатом. Органический слой удаляли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь растворяли в ДХМ (50 мл) с 5 г молекулярных сит 3Å при 5 °C. После перемешивания в течение 5 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,88 г, 4,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи, медленно нагревая до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия и фильтровали. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии

(гексаны/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 309,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,48 (d, J = 7,2 Гц, 4H), 7,33 (dd, J = 8,3, 6,8 Гц, 4H), 7,24 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 14,3 Гц, 2H), 3,53 (d, J = 14,3 Гц, 2H), 3,19 - 3,01 (m, 1H), 2,96 - 2,79 (m, 1H), 2,69 (dt, J = 10,4, 6,1 Гц, 1H), 2,45 (td, J = 12,3, 3,1 Гц, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,94 - 1,68 (m, 3H), 1,58 - 1,38 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,26 - 1,11 (m, 1H).

Синтез (7R,13R)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-13-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**7c**):

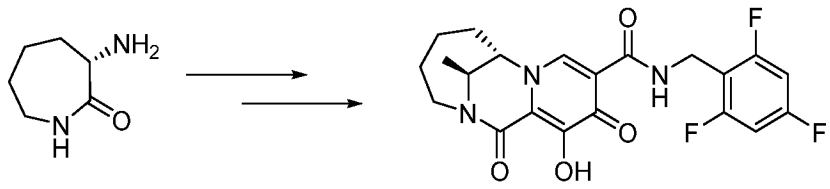
[0284] (2R,3R)-N,N-дибензил-2-метилазепан-3-амин (**7b**, 90 мг, 290 мкмоль) объединяли с Pd/C (10 масс.%, влажный, E101 NE/W, 155 мг) в этаноле (20 мл) и перемешивали в атмосфере газообразного водорода в течение 120 ч. Смесь дегазировали аргоном, фильтровали через Celite® и добавляли 2 M HCl (2 мл). Раствор концентрировали досуха с получением (2R,3R)-2-метилазепан-3-амина в виде его гидрохлоридной соли. МС (*m/z*) 129,2 $[M+H]^+$.

[0285] (2R,3R)-2-метилазепан-3-амина дигидрохлорид (58 мг, 0,29 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и воде (0,5 мл) с бикарбонатом натрия (151 мг, 1,79 ммоль). Добавляли метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилат (110 мг, 0,26 ммоль) и смесь перемешивали при 65 °C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, растворяли в ДХМ, фильтровали, концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 508,6 $[M+H]^+$.

Синтез (1R,14R)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-6-гидрокси-14-метил-5,8-диоксо-2,9-диазатрицикло[7.4.1.02,7]тетрадека-3,6-диен-4-карбоксамида (7):

[0286] (7R,13R)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-13-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (66 мг, 0,13 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) с ТФУ (2 мл). Через 135 минут реакционную смесь концентрировали досуха, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. Хиральный анализ ВЭЖХ показал, что это смесь энантиомеров. МС (*m/z*) 418,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 10,43 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,44 (td, J = 9,3, 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,21 - 6,78 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,44 (dt, J = 5,2, 2,2 Гц, 1H), 4,26 (ddd, J = 13,3, 8,9, 7,5 Гц, 1H), 3,86 (qd, J = 6,9, 1,7 Гц, 1H), 3,21 (ddd, J = 13,3, 7,4, 2,9 Гц, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,89 - 1,60 (m, 1H), 1,28 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 1,22 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 7: Получение (7S, 13S)-12-гидрокси-13-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (8):

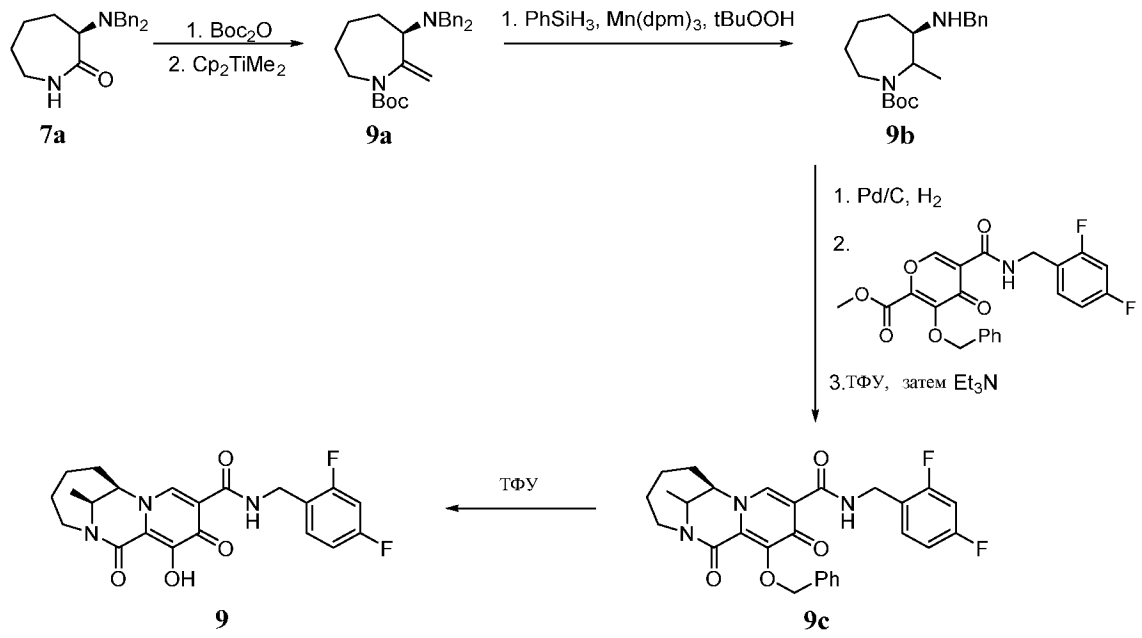


8

[0287] (7S,13S)-12-гидрокси-13-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**8**) получали аналогично (7R,13R)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-13-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**7**), начиная с (S)-3-аминоазепан-2-она и используя метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-

трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-(2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. Анализ ВЭЖХ показал смесь энантиомеров. МС (*m/z*) 436.2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 10,40 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,98 - 6,79 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,52 - 4,37 (m, 1H), 4,24 (ddd, J = 13,3, 8,9, 7,5 Гц, 1H), 3,86 (qd, J = 6,9, 1,7 Гц, 1H), 3,20 (ddd, J = 13,4, 7,4, 2,9 Гц, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,88 - 1,66 (m, 2H), 1,34 - 1,13 (m, 4H).

Пример 8: Получение (7R,13S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-13-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (9):



Синтез *трет*-бутил-(R)-3-(дибензиламино)-2-метиленазепан-1-карбоксилата (**9a**):

[0288] (3R)-3-(дибензиламино)азепан-2-он (**7a**, 735 мг, 2,38 ммоль) объединяли в 1,2-ДХЭ с триэтиламином (0,66 мл, 4,77 ммоль), 4-(диметиламино)пиридином (87 мг, 0,71 ммоль) и Boc_2O (780 мг, 3,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 дней при 35 °C. Добавляли дополнительные количества 4-(диметиламино)пиридина (291 мг, 2,38 ммоль) и Boc_2O (630 мг, 2,9 ммоль) и смесь перемешивали при 60 °C в течение 4,5 ч. Смесь

охлаждали до 45 °C и добавляли дополнительное количество Boc_2O (1040 мг, 4,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором хлорида аммония. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) с получением *трет*-бутил-(R)-3-(дибензиламино)-2-оксоазепан-1-карбоксилата. МС (*m/z*) 409,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,37 (d, J = 7,2 Гц, 4H), 7,30 (t, J = 7,4 Гц, 4H), 7,22 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 4,05 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 3,87 (d, J = 14,3 Гц, 2H), 3,63 - 3,47 (m, 1H), 2,83 (dd, J = 15,4, 10,4 Гц, 1H), 2,03 - 1,68 (m, 3H), 1,55 (d, J = 0,8 Гц, 9H), 1,53 - 1,38 (m, 2H).

[0289] *трет*-Бутил-(3R)-3-(дибензиламино)-2-оксоазепан-1-карбоксилат (463 мг, 1,13 ммоль) помещали в круглодонную колбу с атмосферой аргона и добавляли раствор диметилтитаноцена (5% в толуоле/ТГФ, 16 мл). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 75 минут, охлаждали до 15 °C и гасили водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 407,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,41 (d, J = 7,2 Гц, 4H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 5,82 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,97 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 3,79 (dt, J = 14,1, 4,4 Гц, 1H), 3,47 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 3,35 (dt, J = 9,9, 2,4 Гц, 1H), 2,85 (s, 1H), 1,95 (q, J = 16,1, 12,0 Гц, 2H), 1,69 - 1,58 (m, 1H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,25 - 1,16 (m, 1H).

Синтез *трет*-бутил-(3R)-3-(бензиламино)-2-метилазепан-1-карбоксилата (**9b**):

[0290] *трет*-Бутил-(3R)-3-(дибензиламино)-2-метиленазепан-1-карбоксилат (**9a**, 256 мг, 0,63 ммоль) объединяли в изопропаноле (3 мл) с *трет*-бутилгидропероксидом (5-6M в декане, 214 мкл) и фенилсиланом (78 мкл, 0,63 ммоль) в атмосфере аргона. Добавляли

трис(дипивалоилметанато)марганец (34 мг, 0,056 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч добавляли дополнительное количество трис(дипивалоилметано)марганца (11 мг, 0,019 ммоль) и продолжали перемешивание. Через дополнительные 30 минут реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексаны/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров. МС (*m/z*) 319,3 $[M+H]^+$.

Синтез (7R)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-13-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**9c**):

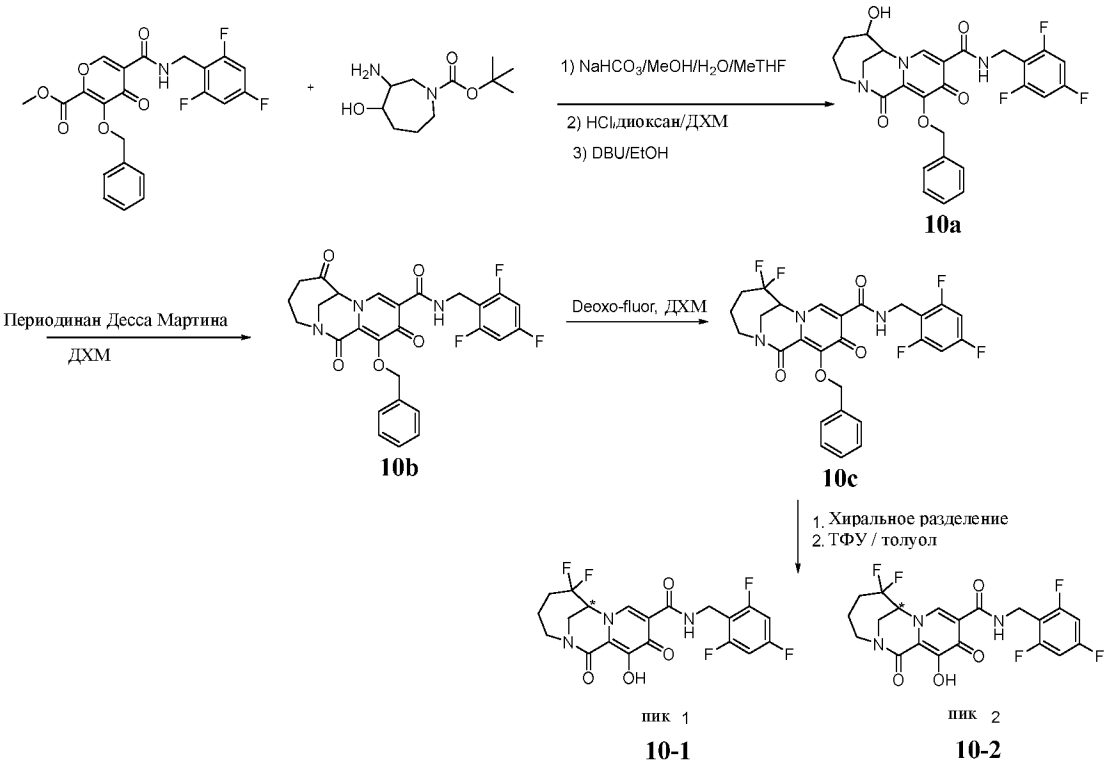
[0291] *трет*-Бутил-(3R)-3-(бензиламино)-2-метилазепан-1-карбоксилат (138 мг, 433 мкмоль) объединяли с Pd/C (10 мас.%, влажный, E101 NE/W, 138 мг) в этаноле (10 мл) в атмосфере газообразного водорода и интенсивно перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали досуха с получением неочищенного *трет*-бутил-(3R)-3-амино-2-метилазепан-1-карбоксилата. МС (*m/z*) 229,0 $[M+H]^+$. Этот материал растворяли в метаноле (5 мл) и воде (0,5 мл) и добавляли бикарбонат натрия (146 мг, 1,73 ммоль), а затем метил-3-бензилокси-5- [(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-4-оксопиран-2-карбоксилат(186 мг, 0,43 ммоль). Смесь перемешивали при 45 °C в течение 5 минут, нагревали до 65 °C и перемешивали в течение 40 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха, растворяли в ДХМ, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле (4 мл) и добавляли ТФУ (2 мл). Реакционную смесь концентрировали досуха, растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли триэтиламин (2 мл). Смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ

(MeCN/вода с 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров, где основной изомер представляет собой (7R,13S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-13-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид. МС (*m/z*) 508,4 $[M+H]^+$.

Синтез (7R,13S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-13-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**9**):

[0292] (1R)-6-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-14-метил-5,8-диоксо-2,9-диазатрицикло[7.4.1.02,7]тетрадека-3,6-диен-4-карбоксамид (99 мг, 0,20 ммоль) растворяли в 4 мл толуола и 2 мл ТФУ и перемешивали при 30 °C. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 418,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 10,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 1H), 7,09 - 6,91 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 4,37 (dt, J = 14,3, 9,4 Гц, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,78 - 1,62 (m, 2H), 1,50 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,19 - 1,02 (m, 1H).

Пример 9: Получение (7S- и 7R-)-6,6-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (10-1, 10-2):



Синтез 12-(бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**10a**):

[0293] Во флакон вносили метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилат (350 мг, 0,78 ммоль), *трет*-бутил-3-амино-4-гидроксиазепан-1-карбоксилат (180 мг, 0,78 ммоль) и бикарбонат натрия (131 мг, 1,56 ммоль). Добавляли метанол (3,5 мл), воду (3,5 мл) и 2-метилтетрагидрофуран (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и разделяли между 1 н. HCl и этилацетатом. Органический слой отделяли и концентрировали досуха. Остаток растворяли в 1 мл ДХМ и 3 мл 4 н. HCl в диоксане, и

раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч для удаления защитной группы Boc и концентрировали досуха. К остатку добавляли 10 мл этанола и DBU (0,47 мл, 3,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120 °C в течение 30 минут в микроволновой печи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между 1 N HCl и этилацетатом. Органический слой отделяли и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 528,17 $[M+H]^+$.

Синтез 12-(бензилокси)-1,6,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**10b**):

[0294] К раствору 12-(бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**10a**) (320 мг, 0,61 ммоль) в сухом ДХМ (15 мл) добавляли периодинан Десса Мартина и смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Добавляли ДХМ и органическую фазу дважды промывали 10% раствором тиосульфата натрия, дважды 0,5 н. NaOH и солевым раствором. Органическую фазу сушили и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 526,28 $[M+H]^+$.

Синтез 12-(бензилокси)-6,6-дифтор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида(**10c**):

[0295] К раствору 12-(бензилокси)-1,6,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**10b**) (200 мг, 0,38 ммоль) в ДХМ (5 мл), охлажденном при -78 °C в атмосфере аргона, добавляли Deoxo-Fluor® (1,1 ммоль, 0,42 мл, 50 % в толуоле) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при -78 °C и оставляли постепенно нагреваться до

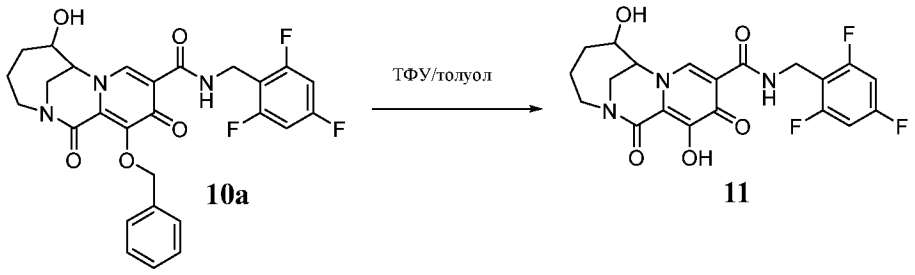
комнатной температуры в течение ночи. Смесь охлаждали при -78 °C и добавляли Deoxo-Fluor® (0,76 ммоль, 0,28 мл, 50% в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня и разбавляли ДХМ. Смесь охлаждали на ледяной/водяной бане и гасили добавлением по каплям насыщенного водного бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, добавляли более насыщенный водный бикарбонат натрия, перемешивание продолжали в течение 10 мин до прекращения барботирования. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc/гексаном и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 548,25 $[M+H]^+$.

Синтез (7S- и 7R-)-6,6-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**10-1**, **10-2**):

[0296] 12-(Бензилокси)-6,6-дифтор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**10c**, 40 мг) разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии на колонке IA с использованием MeOH в качестве сорастворителя с получением **10c-1** и **10c-2**. Отделенные энантиомеры растворяли в 0,5 мл толуола и 1 мл ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, элюируя с помощью ACN/вода (0,1% ТФУ) с получением указанных в заголовке соединений. Пик 1: МС (*m/z*) 458,12 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,63 (s, 1H), 10,26 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,26 - 5,17 (m, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,20 (dt, J = 13,3, 8,7 Гц, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 15,5, 1,9 Гц, 1H), 3,18 (dd, J = 13,3, 6,7 Гц, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,05 - 1,83

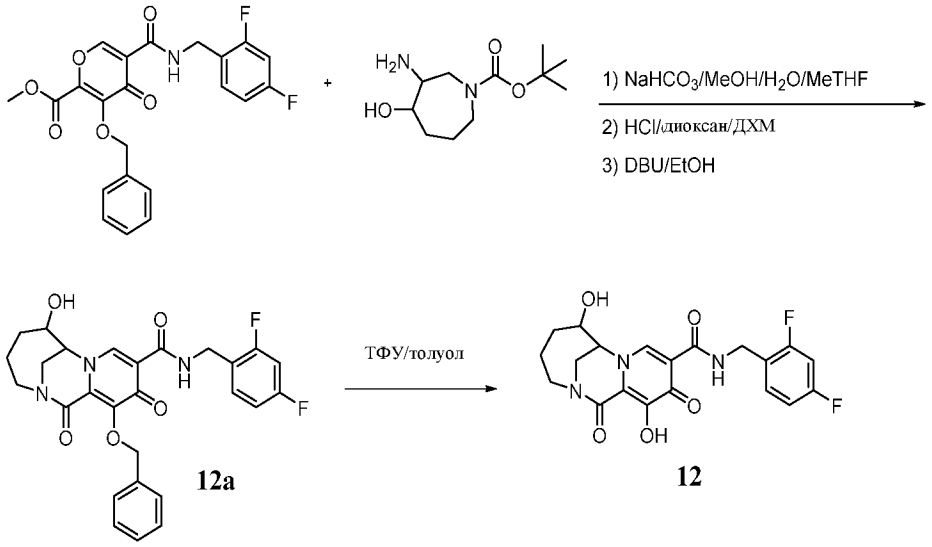
(m, 2H), 1,60 (dt, J = 34,9, 14,0 Гц, 1H). Пик 2: МС (m/z) 458,13 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,63 (s, 1H), 10,27 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 5,21 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,32 - 4,15 (m, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 15,5, 2,0 Гц, 1H), 3,18 (dd, J = 13,4, 6,6 Гц, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,92 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 1,71 - 1,43 (m, 1H).

Пример 10: Получение 6,12-дигидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (11):



[0297] 12-(Бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**10a**) (20 мг) растворяли в 0,3 мл толуола и 0,6 мл ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, элюируя с помощью ACN/вода (0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 438,18 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,74 (s, 1H), 10,44 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 4,57 (d, J = 5,6 Гц, 3H), 4,13 (dt, J = 13,2, 9,2 Гц, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 2H), 3,62 (dd, J = 15,0, 1,6 Гц, 1H), 3,12 (dt, J = 13,1, 4,5 Гц, 1H), 1,84 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,66 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 1,02 (td, J = 14,4, 13,5, 5,8 Гц, 1H).

Пример 11: Получение N-(2,4-дифторбензил)-6,12-дигидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (12):



Синтез 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**12a**):

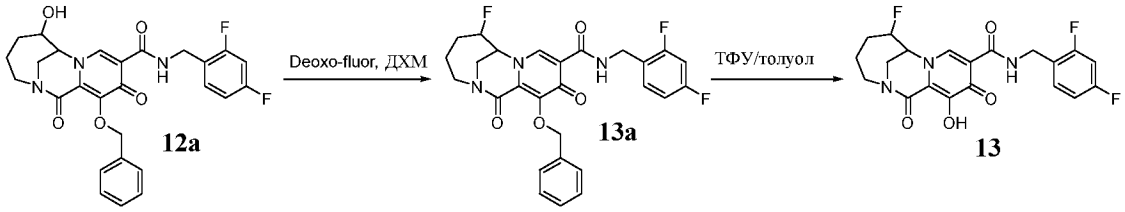
[0298] 12-(Бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**12a**) получали аналогично соединению **10a** с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (m/z) 510,23 $[M+H]^+$.

Синтез N-(2,4-дифторбензил)-6,12-дигидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**12**):

[0299] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **11** с использованием соединения **12a**. МС (m/z) 420,15 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,77 (s, 1H), 10,43 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 3H), 4,20 - 4,08 (m,

1H), 3,86 (td, J = 14,0, 13,0, 4,4 Гц, 2H), 3,68 - 3,59 (m, 1H), 3,17 - 3,09 (m, 1H), 1,85 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 1,68 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 1,04 (s, 1H).

Пример 12: Получение N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (13):



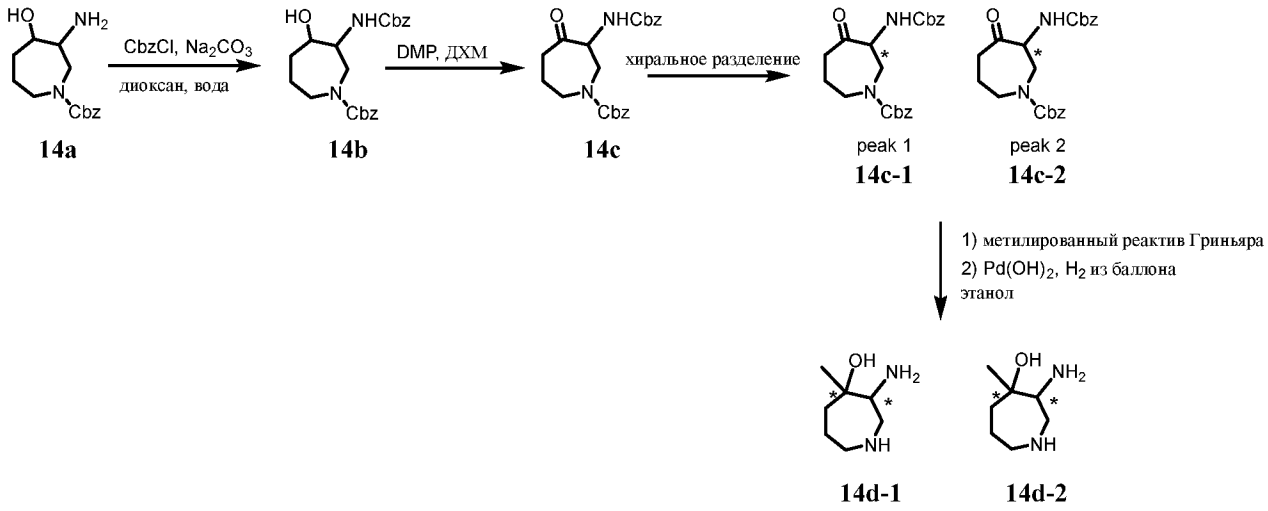
Синтез 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**13a**):

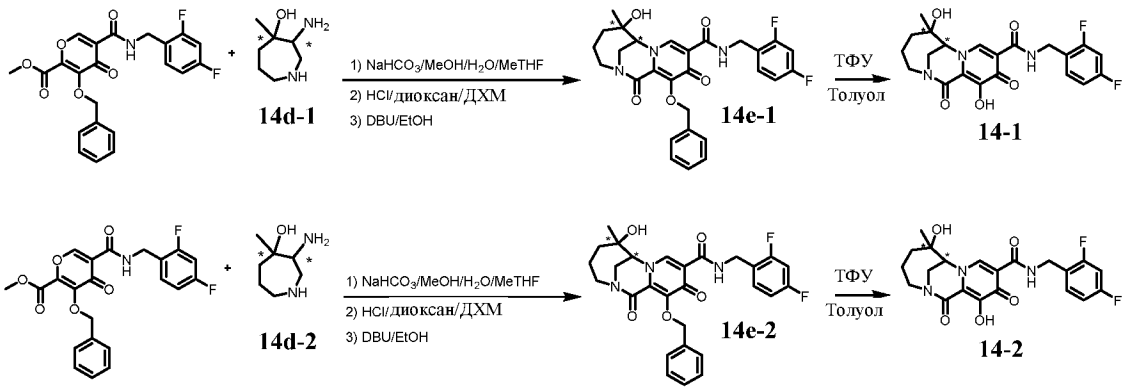
[0300] К раствору 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**12a**, 47 мг, 0,092 ммоль) в ДХМ (3 мл), охлажденном при -78 °C в атмосфере аргона, добавляли Deoxo-Fluor® (0,14 ммоль, 0,05 мл, 50% в толуоле) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при -78 °C и оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь охлаждали при -78 °C и добавляли Deoxo-Fluor ® (0,14 ммоль, 0,05 мл, 50% в толуоле) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и разбавляли ДХМ. Смесь охлаждали на ледяной/водяной бане и реакционную смесь гасили добавлением по каплям насыщенного водного бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и добавляли более насыщенный водный бикарбонат натрия и продолжали перемешивание в течение 10 мин до прекращения барботирования. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 512,22 $[M+H]^+$.

Синтез N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**13**):

[0301] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **11** с использованием **13a**. МС (m/z) 422,18 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,61 (s, 1H), 10,33 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,25 (td, J = 9,6, 2,6 Гц, 1H), 7,07 (td, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 5,10 - 5,03 (m, 1H), 4,98 - 4,89 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,13 (dt, J = 13,2, 7,9 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,83 (dd, J = 15,1, 2,0 Гц, 1H), 3,13 (ddd, J = 13,2, 7,1, 2,9 Гц, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,82 - 1,64 (m, 1H), 1,53 - 1,20 (m, 1H).

Пример 13: Получение (6S,7R)-N-(2,4-дифторбензил)-6,12-дигидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (6R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-6,12-дигидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (14-1, 14-2):





Синтез бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата (**14b**):

[0302] К раствору бензил-3-амино-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата (1,1 г, 4,16 ммоль) и Na_2CO_3 (310 мг, 4,99 ммоль) в диоксане (7 мл) и воде (7 мл) добавляли Cbz-Cl (0,7 мл, 4,99 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Добавляли этилацетат. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя гексаном/этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 399,26 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(S) и (R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазепан-1-карбоксилата (**14c-1** и **14c-2**):

[0303] К раствору бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата(**14B**) (760 мг, 1,9 ммоль) в 5 мл ДХМ добавляли периодинан Десса-Мартина (1,2 г, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли ДХМ и органическую фазу дважды промывали 10% раствором тиосульфата натрия, дважды 0,5 М NaOH и солевым раствором. Органическую фазу сушили и упаривали. Остаток очищали с помощью SGC, элюируя EtOAc/гексаном с получением бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата

(**14C**). МС (m/z) 397,53 [M+H]+. Соединение **14c** разделяли на отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии СФХ на колонке IA с использованием MeOH в качестве сорастворителя с получением **14c-1** и **14c-2.**

Синтез бензил-((3S,4R) и (3R, 4S)-4-гидрокси-4-метилазепан-3-ил)карбамата (**14d-1**, **14d-2**):

[0304] В колбу добавляли метилированный реактив Гриньяра (1,02 мл, 3,05 ммоль, [3 М в Et_2O]) при 0 °C. Раствор **14c-1** или **14c-2** (302 мг, 0,76 ммоль) в 1 мл ТГФ медленно добавляли при перемешивании. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили NH_4Cl и экстрагировали в этилацетате, промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и удаляли растворитель под вакуумом с получением бензил-((3S,4R)-4-гидрокси-4-метилазепан-3-ил)карбамата или бензил-((3R,4S)-4-гидрокси-4-метилазепан-3-ил)карбамата. МС (m/z) 413,50 $[M+H]^+$.

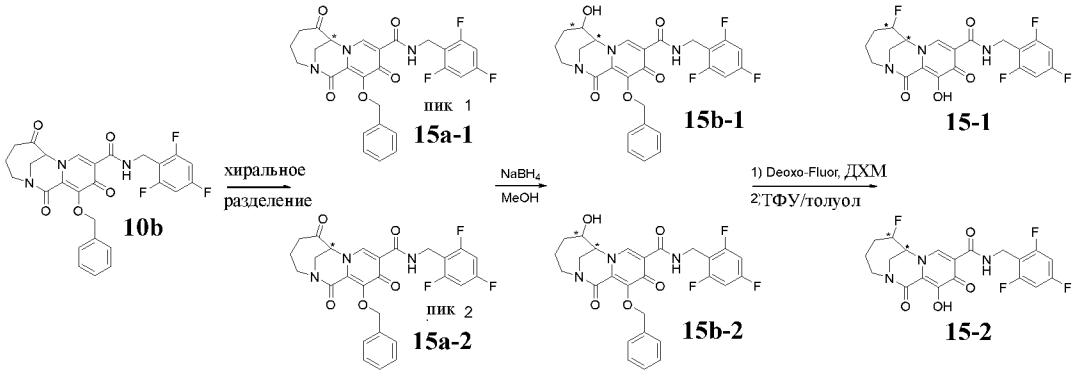
[0305] Остаток растворяли в абсолютном этаноле и барботировали в атмосфере аргона. Добавляли гидроксид палладия (101 мг, 20% масс. Pd) и смесь барботировали в атмосфере водорода (1 атм, баллон). Смесь энергично перемешивали в течение выходных и барботировали в атмосфере аргона. Его фильтровали через слой Celite®. Целит® промывали абсолютным этанолом и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанных в заголовке соединений. МС (m/z) 145,16 $[M+H]^+$.

Синтез (6S,7R) и (6R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-6,12-дигидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида(**14-1**, **14-2**):

[0306] Указанные в заголовке соединения были получены аналогично соединению **12** с использованием соединений **14D-1** и **14D-2**. МС (m/z) 434,15 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d6) δ 10,80 (s, 1H), 10,46 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,25 (ddd, J = 11,7, 9,4, 2,6 Гц, 1H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,15 (dt, J = 13,0, 8,8 Гц, 1H), 3,85 (dd, J = 15,2, 3,0 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 15,2, 1,7 Гц, 1H), 3,10 (dt, J = 13,0, 4,8 Гц, 1H), 1,81 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 1,47 (d, J = 15,4 Гц, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,23 (dt, J = 14,4, 6,5 Гц, 1H) .

Пример 14: Получение (6R,7S)- и (6S, 7R)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (15-1, 15-2):



Синтез (7S)- и (7R)-12-(бензилокси)-1,6,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**15a-1, 15a-2**):

[0307] 12-(Бензилокси)-1,6,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**10b**) (350 мг) разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии СФХ на колонке IA с использованием MeOH в качестве сорастворителя с получением **15a-1** и **15a-2.** МС (m/z) 526,00 [M+H]+.

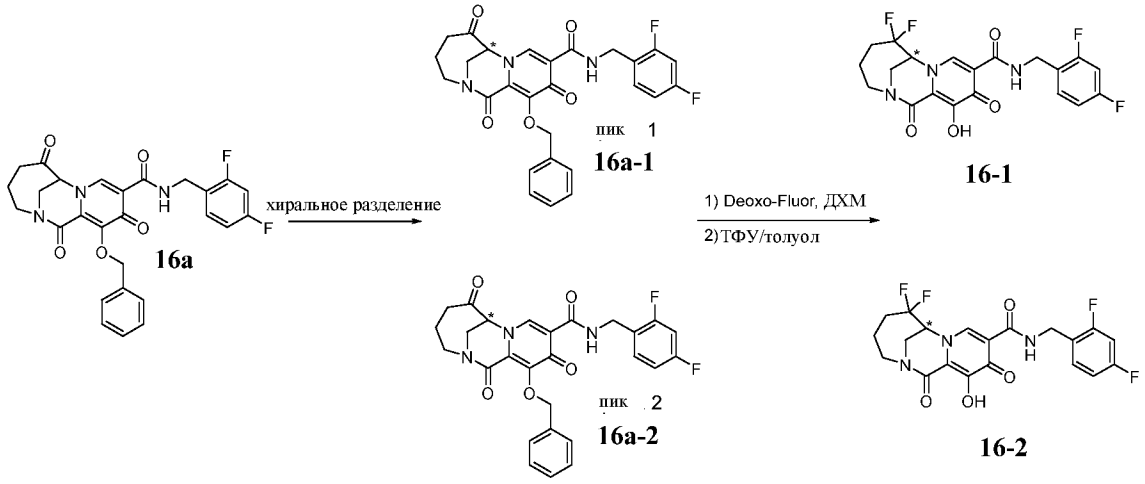
Синтез (6S, 7S)- и (6R,7R)-12-(бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**15b-1, 15b-2**):

[0308] К раствору **15a-1** или **15a-2** (150 мг, 0,285 ммоль) в 7 мл метанола добавляли $NaBH_4$ (21,6 мг, 0,57 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 1 н. HCl и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха с получением указанных в заголовке соединений. МС (m/z) 528,26 [M+H]+.

Синтез (6R,7S)- и (6S ,7R)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**15-1, 15-2**):

[0309] Указанные в заголовке соединения были получены аналогично соединению **13** с использованием соединений **15b-1** и **15b-2**. **15-1**: МС (m/z) 440,22 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,59 (s, 1H), 10,35 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 5,12 - 4,78 (m, 2H), 4,65 - 4,50 (m, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,12 (ddd, J = 13,2, 7,2, 2,9 Гц, 1H), 2,19 - 1,95 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,56 - 1,21 (m, 1H). **15-2**: МС (m/z) 440,20 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,57 (s, 1H), 10,35 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 2H), 5,12 - 4,81 (m, 2H), 4,65 - 4,50 (m, 2H), 4,12 (dt, J = 13,3, 8,1 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 3,12 (ddd, J = 13,1, 7,0, 2,9 Гц, 1H), 2,22 - 1,95 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,50 - 1,28 (m, 1H).

Пример 15: Получение (7S)- и (7R)-N-(2,4-дифторбензил)-6,6-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (16-1, 16-2):



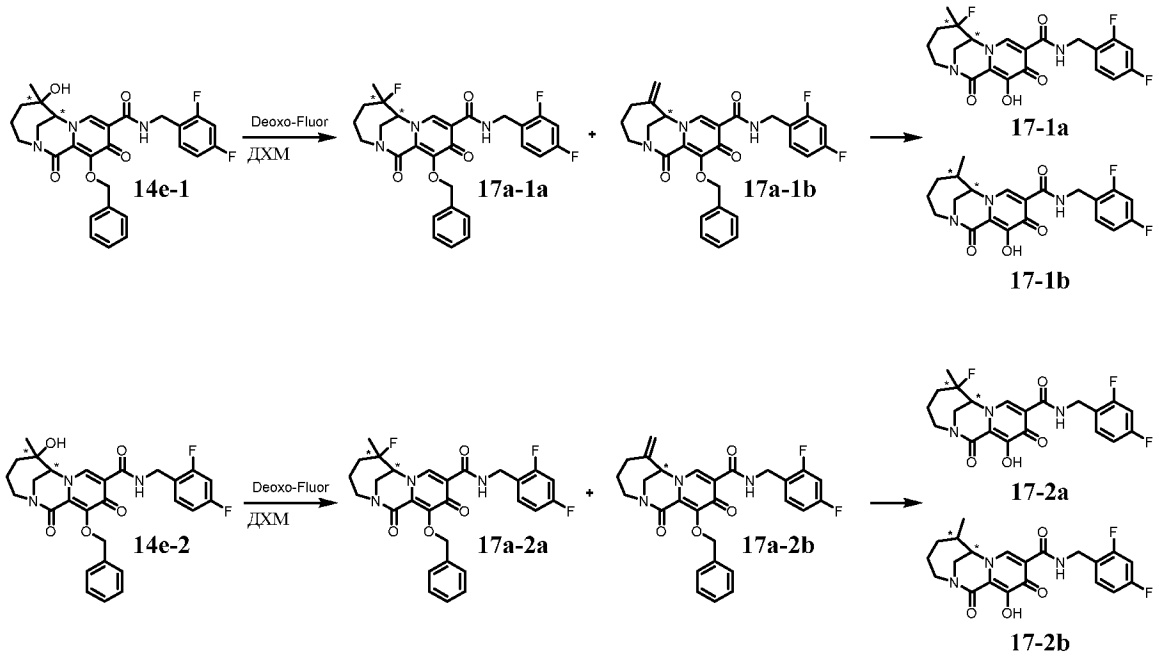
Синтез (7S)- и (7R)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,6,11-триоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**16a-1, 16a-2**):

[0310] 12-(Бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,6,11-триоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**16a**) получали аналогично соединению **10b**, используя метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилат (**16a**). МС (m/z) 508,15[M+H]+. Соединение **16a** разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии на колонке OD-H с использованием IPA-NH_3 в качестве сорастворителя с получением **16a-1** и **16a-2**.

Синтез (7S)- и (7R)-N-(2,4-дифторбензил)-6,6-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**16-1**, **16-2**):

[0311] Указанные в заголовке соединения были получены аналогично соединениям **10-1** и **10-2** с использованием **16a-1** и **16a-2**. **16-1**: МС (m/z) 440,20 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,64 (s, 1H), 10,24 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,6, 6,6 Гц, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,5, 9,4, 2,6 Гц, 1H), 7,07 (td, J = 8,5, 7,6, 4,2 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,04 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 13,2, 6,8 Гц, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,96 (d, J = 21,8 Гц, 2H), 1,71 - 1,54 (m, 1H). **16-2**: МС (m/z) 440,27 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,64 (s, 1H), 10,24 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 1H), 7,07 (td, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,21 (q, J = 10,2, 9,7 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 3,88 (dd, J = 15,4, 2,0 Гц, 1H), 3,18 (dd, J = 13,1, 6,7 Гц, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,97 (d, J = 22,4 Гц, 2H), 1,62 (dd, J = 35,1, 14,3 Гц, 1H).

Пример 16: Получение N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида(17-1a) и N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (17-1b, 17-2b):



Синтез 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (17a-1a**, 17a-2a**) и 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6-метилен-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**17a-1b, 17a-2b**):

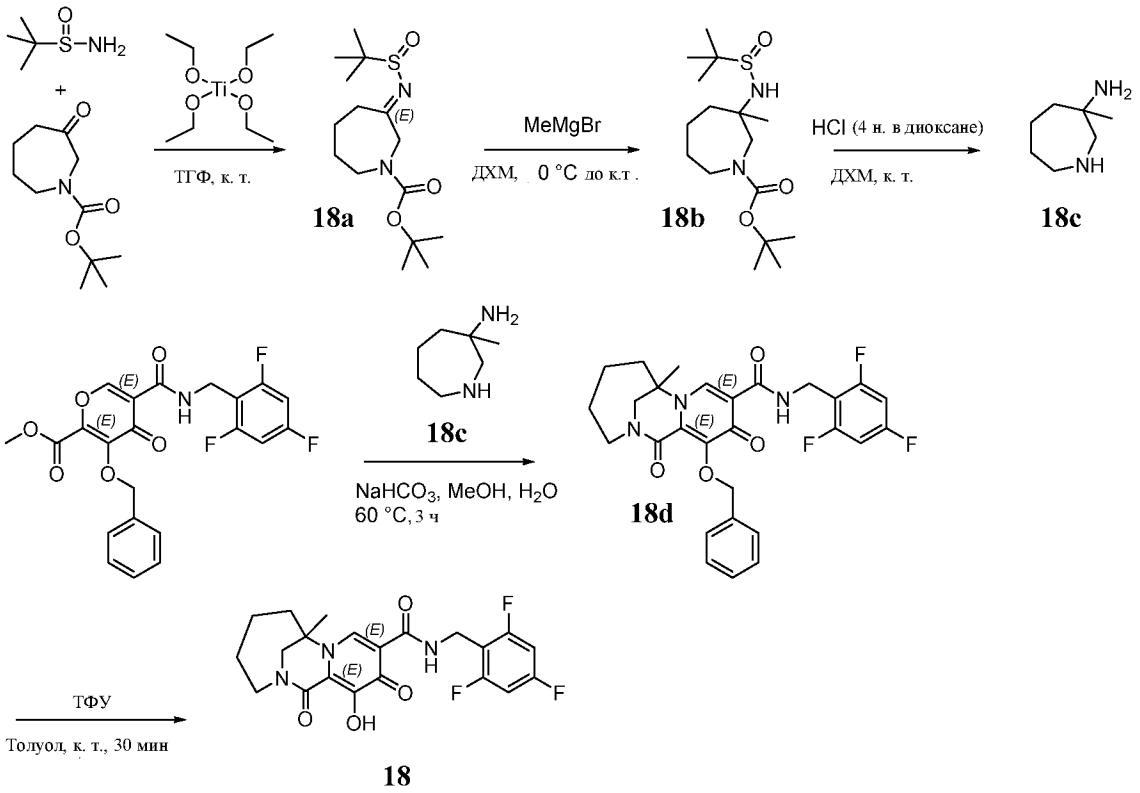
[0312] Указанные в заголовке соединения были получены аналогично соединению **13a** с использованием соединений **14e-1** и **14e-2**. МС (m/z) 526,16 [M+H]+. Были получены побочные продукты (**17a-1b, 17a-2b**). МС (m/z) 506,13 [M+H]+.

Синтез N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**17-1a**) и N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**17-1b**, **17-2b**):

[0313] Смесь продуктов (**17a-1a** и **17a-1b**, 40 мг, ~ 0,07 ммоль) или (**17a-2a** и **17a-2b**) с предыдущих стадий растворяли в абсолютном этаноле (10 мл) и раствор барботировали в атмосфере аргона. Добавляли гидроксид палладия (20%, 11 мг) и смесь барботировали в атмосфере водорода (1 атм, баллон). Смесь энергично перемешивали в течение 2 часов, барботировали в атмосфере аргона и фильтровали через слой Celite®. Целит® промывали абсолютным этанолом и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью подготовительной ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением указанных в заголовке соединений. Для **17-1a**:MS (m/z) 436,25 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,82 (s, 1H), 10,33 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,7 Гц, 1H), 4,81 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 2H), 4,16 (q, J = 11,1 Гц, 1H), 3,92 (dd, J = 15,0, 2,5 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 3,16 (dd, J = 13,0, 7,8 Гц, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,92 (dt, J = 13,7, 6,4 Гц, 1H), 1,73 (dt, J = 19,6, 9,6 Гц, 1H), 1,49 - 1,16 (m, 4H). Для **17-1b**:MC (m/z) 418,28 [M+H]+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,90 (s, 1H), 10,42 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 18,6 Гц, 0H), 8,43 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,63 - 4,48 (m, 2H), 4,22 - 4,09 (m, 1H), 3,94 (dd, J = 14,6, 2,8 Гц, 1H), 3,71 (dd, J = 14,4, 1,7 Гц, 1H), 3,14 (dd, J = 12,9, 6,7 Гц, 1H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,91 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,9 Гц, 3H). Для **17-2b**:MC (m/z) 418,24 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,90 (s, 1H), 10,42 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 7,08 (t, J = 9,7 Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,70 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,14 (dd,

J = 12,9, 6,3 Гц, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 17: Получение 12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (18):



Синтез *трет*-бутил-(E)-3-((*трет*-бутилсульфинил)имино)азепан-1-карбоксилата (**18a**):

[0314] К раствору *трет*-бутил-3-оксоазепан-1-карбоксилата (0,52 г, 2,44 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (0,35 г, 2,93 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли этоксид титана (IV) (1,03 мл, 4,91 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

[0315] Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и гасили водн. $NaHCO_3$ (~5 мл). К смеси добавляли Celite® и твердое вещество фильтровали, фильтрационный

осадок промывали этилацетатом (10 мл x 2). Объединенные фракции после промывки концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью CombiFlash® с применением EtOAc/гексанов с получением указанного в заголовке соединения. MS (*m/z*) 317,2 $[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-3-((трет-бутилсульфинил)амино)-3-метилазепан-1-карбоксилата (**18b**):

[0316] При 0 °C, к *трет*-бутил-(E)-3-((*трет*-бутилсульфинил)имино)азепан-1-карбоксилату (0,15 г, 0,47 ммоль) в ДХМ по каплям добавляли 3M MeMgBr (0,95 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

[0317] Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным NH_4Cl и солевым раствором. Смесь сушили над $MgSO_4$ и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с этилацетатом/гексаном с получением указанного в заголовке соединения. MC (*m/z*) 333,2 $[M+H]^+$

Синтез 3-метилазепан-3-амина (**18C**):

[0318] При комнатной температуре 4M HCl (0,07 мл) в диоксане добавляли к раствору *трет*-бутил-*3*-(*трет*-бутилсульфиниламино)-3-метилазепан-1-карбоксилата (**18b**, 0,03 г, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл). Через 2 ч растворитель удаляли под вакуумом и неочищенный материал использовали непосредственно на следующей стадии. MC (*m/z*) 129,2 $[M+H]^+$

Синтез 12-(бензилокси)-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**18d**):

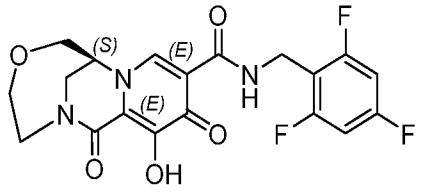
[0319] К смеси 3-метилазепан-3-амина (**18c**, 0,013 г, 0,1 ммоль) и бикарбоната натрия (45,07 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (2 мл) и воде (2 мл) добавляли метил-3-бензилокси-4-оксо-5- [(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиран-2-карбоксилат (30 мг, 0,07 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 ч. Реакционную

смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 526,2 $[M+H]^+$

Синтез 12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**18**):

[0320] 12-(Бензилокси)-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (0,03 г, 0,06 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл) и добавляли ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 436,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 6,74 - 6,62 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,30 - 4,14 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,15 - 1,7 (m, 7H)

Пример 18: Получение (7S)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (19):

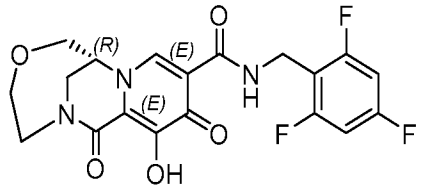


19

[0321] (7S)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамид (**19**) получали аналогично 12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-

метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**18**) с использованием (S)-1,4-оксазепан-6-амина для замены 3-метилазепан-3-амина. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,41 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,35 - 6,97 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,28 (ddd, J = 13,1, 9,4, 7,3 Гц, 1H), 4,11 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 4,07 - 3,78 (m, 6H). МС (*m/z*) 514,2 $[M+H]^+$

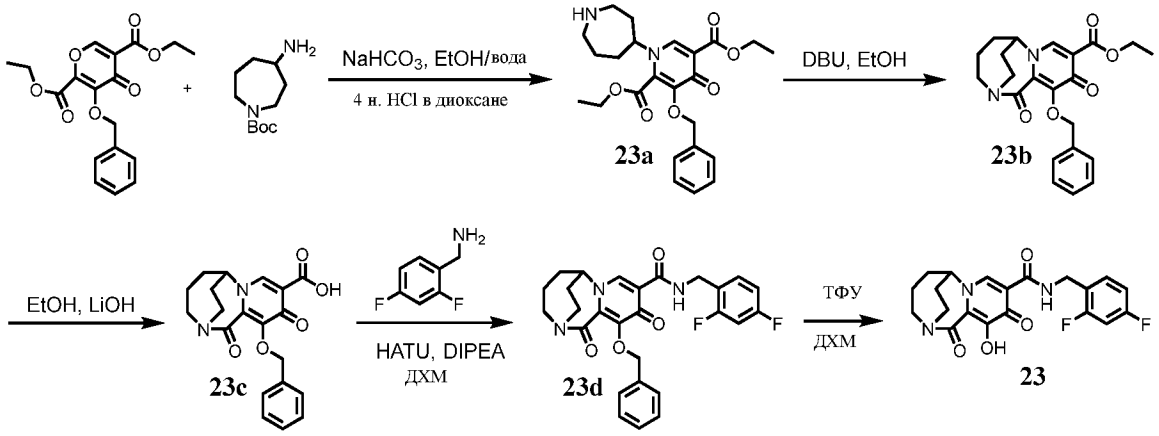
Пример 19: Получение (7R)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (20):



20

[0322] (7R)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамид (**20**) получали аналогично 12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**18**) с использованием (R)-1,4-оксазепан-6-амина вместо 3-метилазепан-3-амина. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,41 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 9,2, 8,0 Гц, 2H), 4,71 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,27 (ddd, J = 12,9, 9,1, 7,1 Гц, 1H), 4,16 - 3,62 (m, 6H). МС (*m/z*) 514,2 $[M+H]^+$

Пример 20: Получение N-(2,4-дифторбензил)-11-гидрокси-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо[1,2-a][1, 4]диазоцин-9-карбоксамида (23):



Синтез диэтил-1-(азепан-4-ил)-3-(бензилокси)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксилат (**23a**):

[0323] В реактор вносили *трет*-бутил-3-аминоазепан-1-карбоксилат (588 мг, 3 ммоль), $NaHCO_3$ (576 мг, 7 ммоль) в EtOH/вода (9 мл/6 мл) и добавляли диэтил-3-(бензилокси)-4-оксо-4H-пиран-2,5-дикарбоксилат (950 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток использовали на следующей стадии без очистки.

[0324] К вышеуказанному остатку в ДХМ (10 мл) добавляли 4 н. HCl в растворе диоксана (3 мл). Через 2 часа при комнатной температуре удаляли растворитель под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без очистки. МС (*m/z*) 442,945 $[M+H]^+$.

Синтез этил-11-(бензилокси)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо[1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоксилата (**23b**):

[0325] К вышеуказанному остатку добавляли EtOH (20 мл) и DBU (2,2 г, 15 ммоль). После нагревания до 110 °C в микроволновом реакторе в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 397,113 $[M+H]^+$.

Синтез 11-(бензилокси)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо[1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоновой кислоты (**23c**):

[0326] К вышеуказанному остатку (114 мг, 0,288 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли 2 н. LiOH (1 мл) при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и 1 н. HCl (20 мл). Органический слой сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток использовали на следующей стадии реакции без очистки. МС (*m/z*) 369,131 $[M+H]^+$.

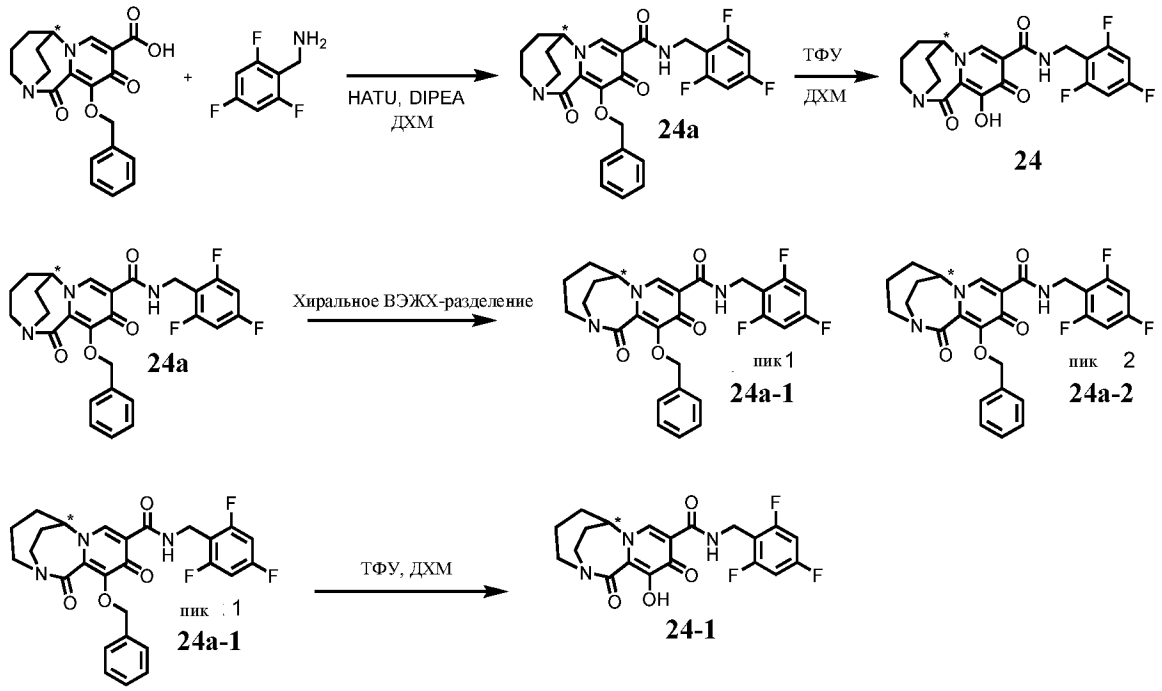
Синтез 11-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо[1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоксамида (**23d**):

[0327] К вышеуказанному остатку (57 мг, 0,155 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли (2,4-дифторфенил)метанамин (27,4 мг, 0,17 ммоль), DIPEA (60 мг, 0,46 ммоль) и HATU (60,2 мг, 0,186 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток использовали на следующей стадии. МС (*m/z*) 512,147 $[M+H]^+$.

Синтез 11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4-дифторбензил)-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо[1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоксамида (**23**):

[0328] К раствору 11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4-дифторбензил)-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо[1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоксамида (163 мг) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Через 4 ч растворитель удаляли. Полученный остаток использовали для очистки с помощью ОФ-ВЭЖХ, элюируя ACN/вода (0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ. МС (*m/z*) 404,154 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,41 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 6,6 Гц, 2H), 7,22 (ddd, J = 10,7, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 4,99 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,42 - 2,15 (m, 3H), 2,07 - 1,91 (m, 2H), 1,73 (d, J = 46,6 Гц, 3H).

Пример 21: Получение рацемического и (R)- или (S)-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо[1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоксамида (24 и 24-1):



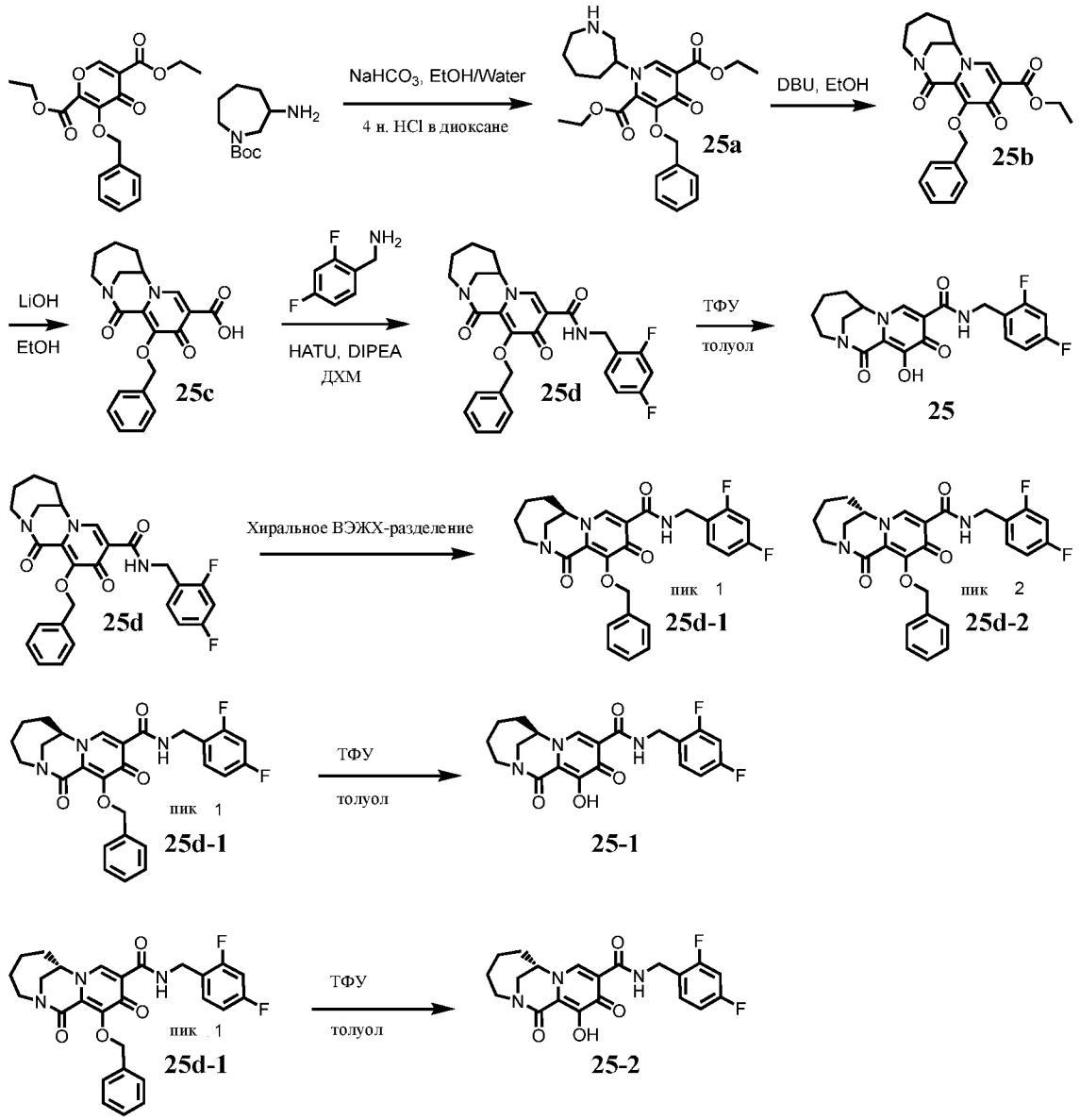
Синтез рацемического 11-гидрокси-1,10-диоксо-N- (2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо[1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоксамида (**24**):

[0329] Рацемический 11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо [1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоксамид (**24**) синтезировали из 11-(бензилокси)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо[1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоновой кислоты и (2,4,6-трифторфенил)метанамина аналогично синтезу соединения **5**. МС (*m/z*) 422,089 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,41 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,6, 6,6 Гц, 2H), 7,22 (ddd, J = 10,7, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 4,99 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 2,42 - 2,15 (m, 2H), 2,07 - 1,91 (m, 2H), 1,73 (d, J = 46,6 Гц, 2H).

Синтез (R)- или (S)-11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо[1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоксамида **(24-1)**:

[0330] (R)- или (S)-11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо [1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоксамид, пик 1 (24a-1), отделяли от рацемического-11-(бензилокси)-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо [1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоксамида (**24a**) путем хиральной ВЭЖХ-сепарации (хроматография на SFC на 5-микронной колонке IB 4,6X100 мм с использованием MeOH(20) сорастворителя). Отделенное вещество согласно пику 1 использовали для получения 11-гидрокси-1,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо[1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоксамида (**24-1**). МС (*m/z*) 422,124 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,45 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,28 - 7,10 (m, 2H), 4,97 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 4,61 (dd, J = 14,5, 6,1 Гц, 1H), 4,48 (dd, J = 14,6, 5,5 Гц, 1H), 4,24 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 3,11 (dd, J = 13,5, 8,3 Гц, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 2,00 (d, J = 40,1 Гц, 2H), 1,70 (d, J = 31,2 Гц, 2H).

Пример 22: Получение рацемического и (7R)- и (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (25, 25-1, 25-2):



Синтез 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**25d**):

[0331] 12-(Бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**25d**) синтезировали из диэтил-3-(бензилокси)-4-оксо-4H-пиран-2,5-дикарбоксилата и *трет*-бутил-3-аминоазепан-1-

карбоксилата в качестве исходного вещества по аналогии с соединением **24a**. МС (*m/z*) 494,181 $[M+H]^+$.

Синтез рацемического N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**25**):

[0332] К раствору 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**25d**) (5,5 мг) в толуоле (0,2 мл) добавляли ТФУ (0,2 мл) при комнатной температуре. Через 4 ч растворитель удаляли. Полученный остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, элюируя с помощью ACN/вода (0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ. МС (*m/z*) 404,134 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,61 (s, 1H), 10,38 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,22 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (td, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 4,75 (dd, J = 5,9, 2,8 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 14,7, 1,9 Гц, 1H), 3,07 (td, J = 6,6, 3,6 Гц, 1H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,62 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 1,12 (d, J = 12,1 Гц, 1H).

Синтез (7R)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**25d-1**, **25d-2**):

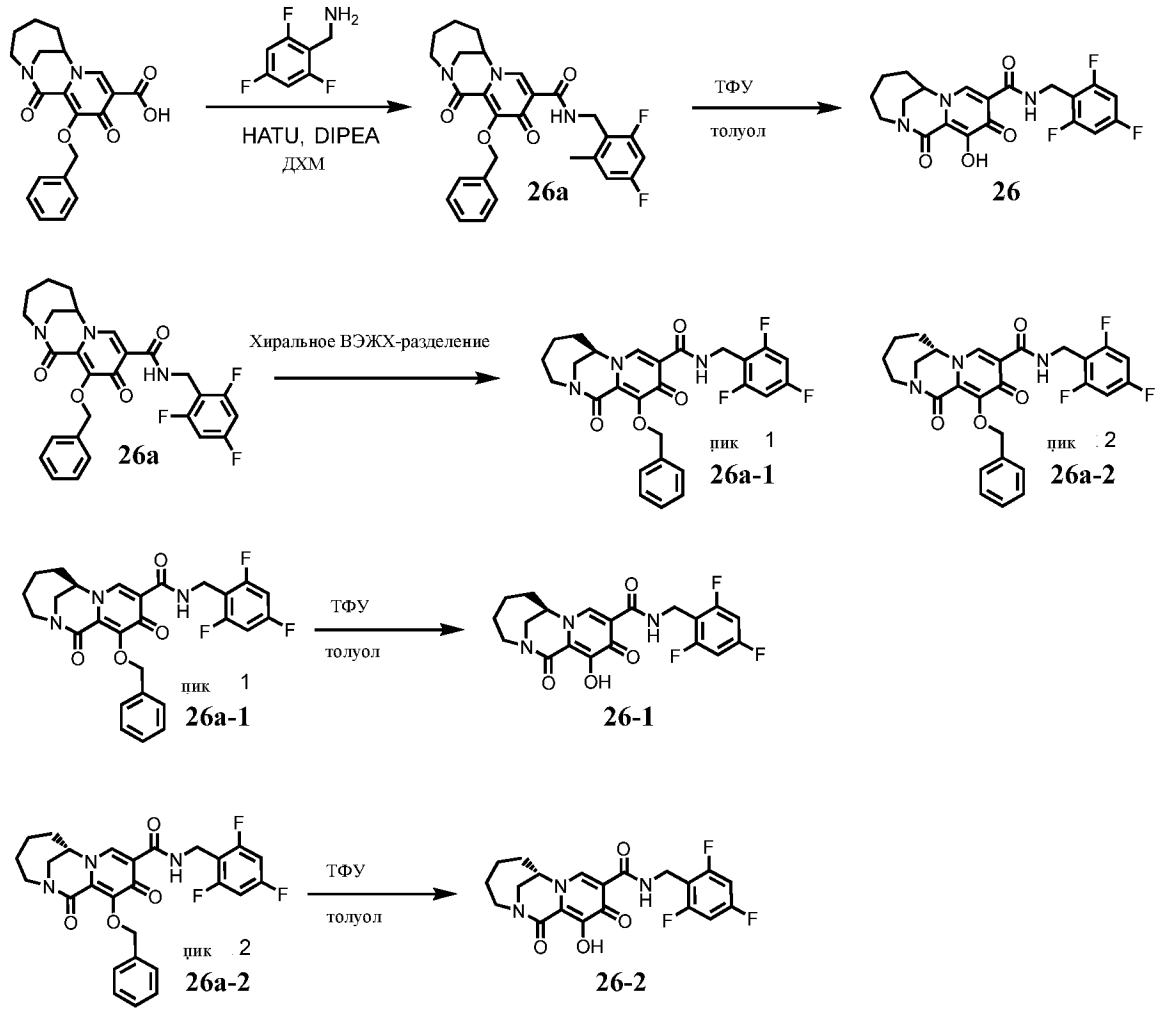
[0333] (7R)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**25d-1**) в качестве пика 1 и (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**25d-2**) в качестве пика 2 выделяли из рацемического 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-

1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**25d**) с помощью хиральной ВЭЖХ (СФХ на колонке IB 4,6X100 мм 5 мкм) с использованием MeOH (20) в качестве сорастворителя. Структура пика 1 была подтверждена с помощью синтеза, начиная с (R)-азепан-3-амина.

Синтез (7R)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**25-1**) и (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**25-2**):

[0334] (7R)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**25-1**) и (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**25-2**) синтезировали из пика 1 и пика 2 соответственно после условий реакции, аналогичных условиям реакции, применяемым для получения соединения **25**. Соединение **25-1**: МС (*m/z*) 404,186 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,59 (s, 1H), 10,38 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,22 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,04 (tdd, J = 8,6, 2,6, 1,1 Гц, 1H), 4,75 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,17 - 4,05 (m, 1H), 3,86 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 14,7, 1,9 Гц, 1H), 3,06 (ddd, J = 13,1, 6,9, 3,6 Гц, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H). Соединение **25-2**: МС (*m/z*) 404,165 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,61 (s, 1H), 10,38 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,22 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,53 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,86 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,06 (ddd, J = 13,1, 6,8, 3,6 Гц, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,83 (d, J = 13,3 Гц, 3H), 1,67 - 1,60 (m, 1H).

Пример 23: Получение рацемического 12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (26), (7R)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (26-1) и (7S)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (26-2):



Синтез 12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида **(26):**

[0335] 12-(Бензилокси)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоновую кислоту (57 мг, 0,155 ммоль)

растворяли в ДХМ (2 мл) с (2,4,6-трифторфенил)метанамином (27 мг, 0,17 ммоль) и триэтиламином (60 мг, 0,464 ммоль). Добавляли HATU (60 мг, 0,186 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После реакции в течение ночи реакционную смесь концентрировали досуха, очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением соединения 12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**26a**) МС (*m/z*) 512,06 $[M+H]^+$.

[0336] Соединение 12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**26a**) (7 мг, 0,014 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) с последующим добавлением ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (**26**). МС (*m/z*) 422,091 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,39 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 4,72 (dd, J = 5,9, 2,9 Гц, 1H), 4,54 (dd, J = 6,0, 2,4 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 14,7, 1,9 Гц, 1H), 3,05 (dq, J = 9,5, 3,4 Гц, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 3H), 1,61 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 1,11 (d, J = 12,7 Гц, 1H).

Синтез (7S)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**26-2**) и (7R)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**26-1**):

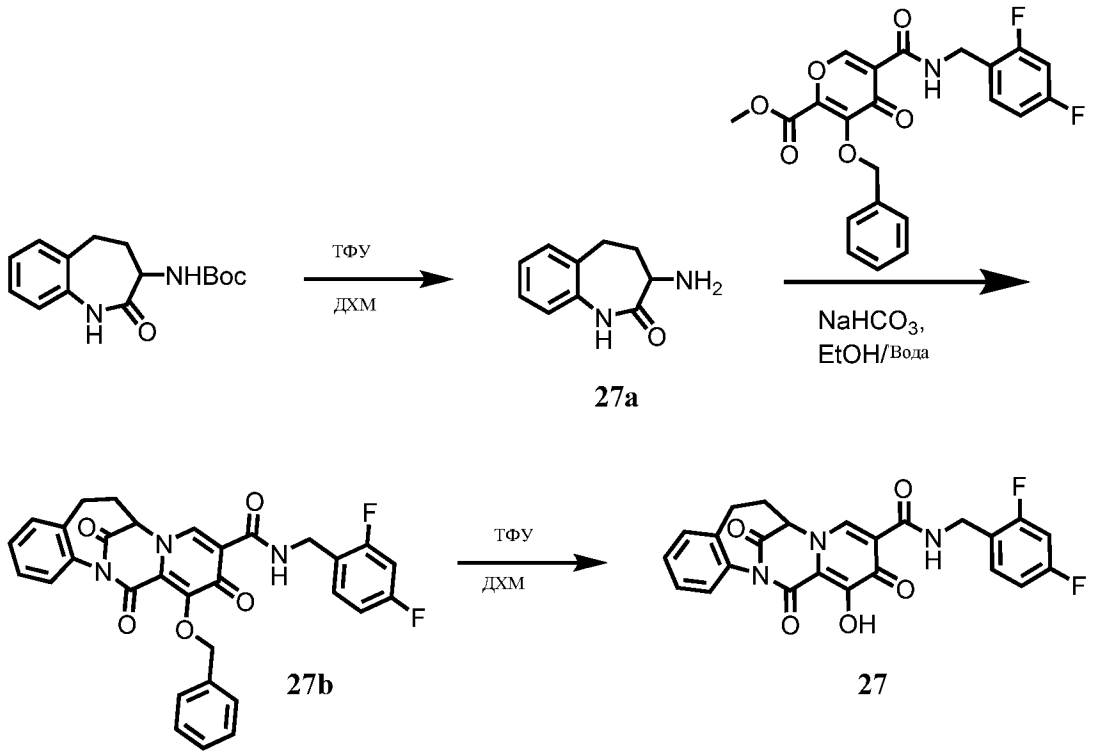
[0337] Рацемический 12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**26a**) разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ (хроматография СФХ на колонке IB 4,6X100 мм

5 микрон с использованием MeOH(20) в качестве сорастворителя) с получением соединений (7R)-12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**26a-1**) и (7S)-12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**26a-2a**)

[0338] Соединение (7S)-12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**26a-2**) (20 мг, 0,039 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) с последующим добавлением ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (**26-2**). (МС (*m/z*) 422,123 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,59 (s, 1H), 10,39 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 4,11 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 1H), 3,05 (ddd, J = 11,3, 6,7, 3,6 Гц, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 3H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,10 (m, 1H).

[0339] Соединение (7R)-12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**26a-1**) ((20 мг, 0,039 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) с последующим добавлением ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (**26-1**). МС (*m/z*) 422,116 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,58 (s, 1H), 10,39 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 8,0 Гц, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 2H), 4,11 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,65 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (d, J = 12,2 Гц, 3H), 1,61 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 1,18 - 1,05 (m, 1H).

Пример 24: Получение N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8,15-триоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (27):



Синтез соли ТФУ 3-амино-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она (**27a**):

[0340] К *раствору трет*-бутил-*(*2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата (55 мг, 0,02ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Через 4 ч удаляли растворитель и избыток ТФУ с получением 3-амино-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо [b]азепин-2-она. МС (*m/z*) 276,676 $[M+H]^+$.

Синтез 7-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6,8,15-триоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (**27b**):

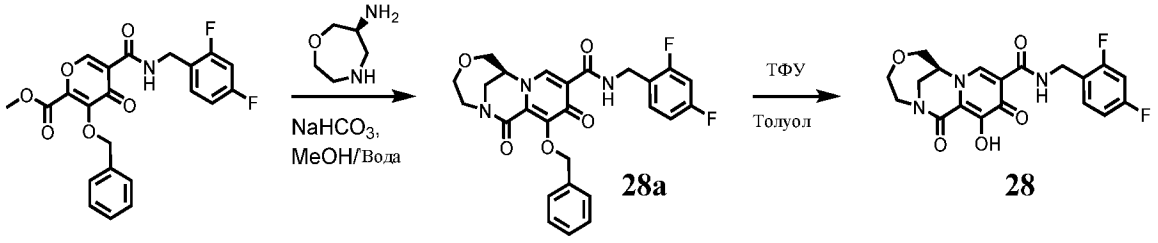
[0341] 7-(Бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6,8,15-триоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамид получали из соли ТФУ 3-амино-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она (45 мг, 0,163 ммоль) и метил-3-

(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил) карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата (70 мг, 0,163 ммоль) по той же методике, что и соединение **25**. МС (*m/z*) 555,034 $[M+H]^+$.

Синтез N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8,15-триоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (**27**):

[0342] N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8,15-триоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамид (**27**) получали с помощью той же методики, что и соединение **26,** начиная с 7-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6,8,15-триоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (11 мг). МС (*m/z*) 465,05 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,25 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,29 (ddd, J = 12,1, 9,4, 2,8 Гц, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,01 (m, 3H), 5,74 (s, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,54 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,64 (d, J = 2,8 Гц, 1H).

Пример 25: Получение (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d] [1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (28):



Синтез (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (**28a**):

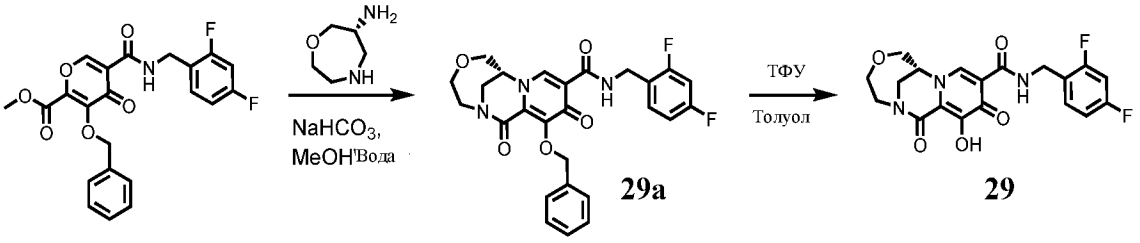
[0343] К раствору 1,4-оксазепан-6-амина (18,9 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (6 мл) и воде (1 мл) добавляли бикарбонат натрия (109,6 мг, 1,3 ммоль) и метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-

дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилат (70 мг, 0,163 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. МС (*m/z*) 496,016 $[M+H]^+$.

Синтез (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (**28**):

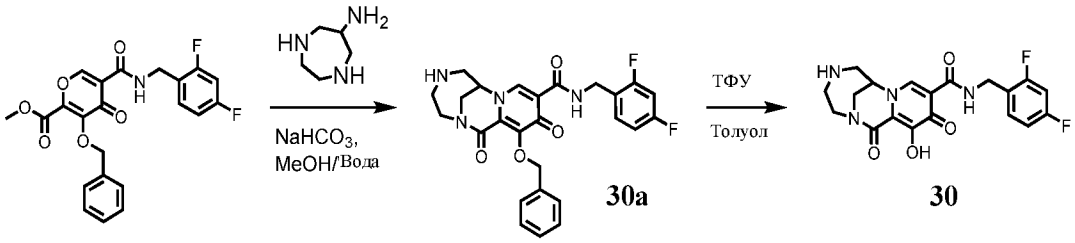
[0344] К раствору (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (**28a**) из вышеуказанной реакции добавляли толуол (1 мл) и ТФУ (1 мл). Через 4 ч при комнатной температуре растворитель и избыток ТФУ удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в ДМФА и подвергали очистке путем препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 406,83 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,36 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,39 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,05 (td, J = 7,6, 6,7, 4,0 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,54 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,10 (d, J = 14,3 Гц, 2H), 4,00 - 3,82 (m, 4H).

Пример 26: Получение (7R)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (29):



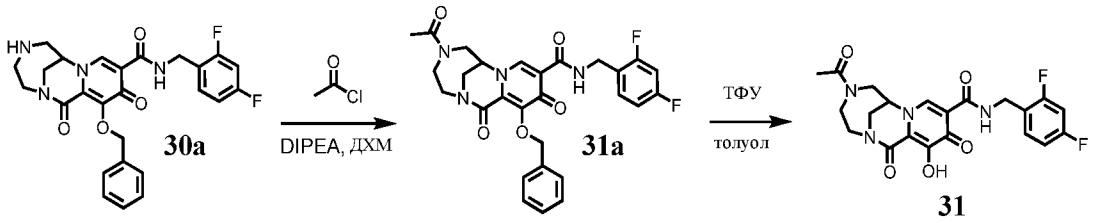
[0345] (7R)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамид (**29**) синтезировали из (R)-1,4-оксазепан-6-амина (18,9 мг, 0,163 ммоль) и метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата (70 мг, 0,163 ммоль) по той же методике, что и соединение (**28**). МС (*m/z*) 406,136 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,36 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 9,9, 2,5 Гц, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,54 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 4,09 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,89 (t, J = 8,9 Гц, 3H), 3,66 (d, J = 10,0 Гц, 2H).

Пример 27: Получение N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (30):



[0346] N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамид (**30**) синтезировали из 1,4-диазепан-6-амина (75,1 мг, 0,652 ммоль) и метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата (140 мг, 0,326 ммоль) по методике, аналогичной методике получения соединения **28**. МС (*m/z*) 405,183 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,70 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,54 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,16 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,92 (d, J = 14,8 Гц, 2H), 3,72 (d, J = 15,0 Гц, 2H), 3,15 (s, 2H).

Пример 28: Получение 5-ацетил-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (31):



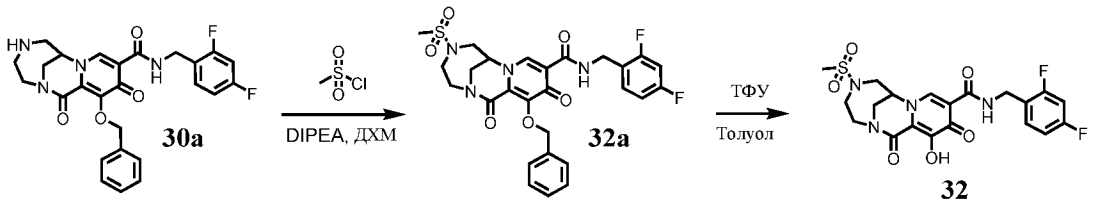
Синтез 5-ацетил-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (**31**):

[0347] К раствору 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (**30a**, 26 мг, 0,053 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (27,2 мг, 0,21 ммоль) и ацетилхлорид (6,2 мг, 0,079 ммоль) при охлаждении на ледяной водяной бане. После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. МС (*m/z*) 537,013 $[M+H]^+$.

[0348] 5-Ацетил-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамид (**31**) синтезировали из 5-ацетил-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (**31a**) после условий дебензилирования, аналогичных тем, которые применяли для получения соединения **30**. МС (*m/z*) 447,159 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,36 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 19,5 Гц, 1H), 7,39 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,22 (ddd, J = 10,6, 9,4, 2,7 Гц, 1H), 7,05 (ddt, J = 10,0, 7,4, 1,3 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 4,54 (d, J = 6,0 Гц,

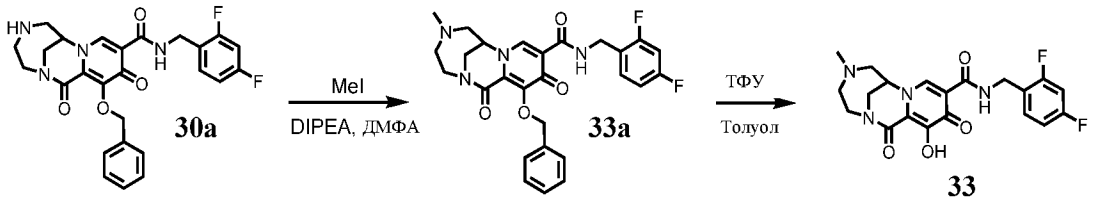
2H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 3,78 (d, J = 15,1 Гц, 2H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 1,86 (s, 3H).

Пример 29: Получение N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-5-(метилсульфонил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (32):



[0349] N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-5-(метилсульфонил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамид (**32**) синтезировали из 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (26 мг, 0,053 ммоль), следуя той же методике, которую использовлаи для получения соединения **31**, и используя метансульфонилхлорид (9 мг, 0,079 ммоль). МС (*m/z*) 483,083 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,36 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,7, 6,7 Гц, 1H), 7,22 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,14 - 6,96 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,21 (dd, J = 6,6, 3,3 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,90 - 3,75 (m, 4H), 3,45 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,29 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 2,88 (s, 3H).

Пример 30: Получение N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (33):

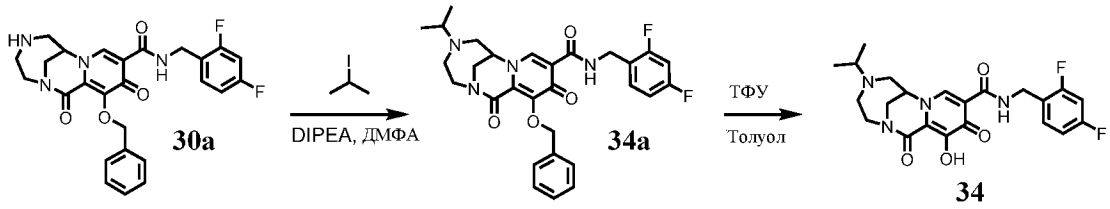


Синтез 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-5-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (**33**):

[0350] К раствору 12-(бензилокси)-N- (2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (24 мг, 0,049 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли DIPEA (25,1 мг, 0,194 ммоль) и MeI (10,3 мг, 0,073 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой концентрировали под вакуумом. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. МС (*m/z*) 509,11 $[M+H]^+$.

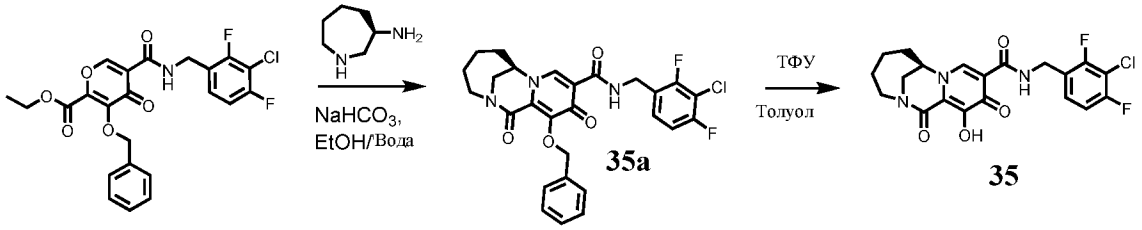
[0351] N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамид (**33**) синтезировали из 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-5-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (**33a**) в тех же условиях дебензилирования, что которые использовали для получения соединения **30**. МС (*m/z*) 419,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,60 – 8,18 (m, 2H), 7,40 (td, J = 8,6, 6,6 Гц, 1H), 7,23 (td, J = 9,9, 2,6 Гц, 1H), 7,05 (td, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,17 (dt, J = 13,1, 8,1 Гц, 1H), 3,89 – 3,77 (m, 3H), 3,71 – 3,60 (m, 1H), 3,28 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,27 (s, 1H).

Пример 31: Получение N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-5-изопропил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (34):



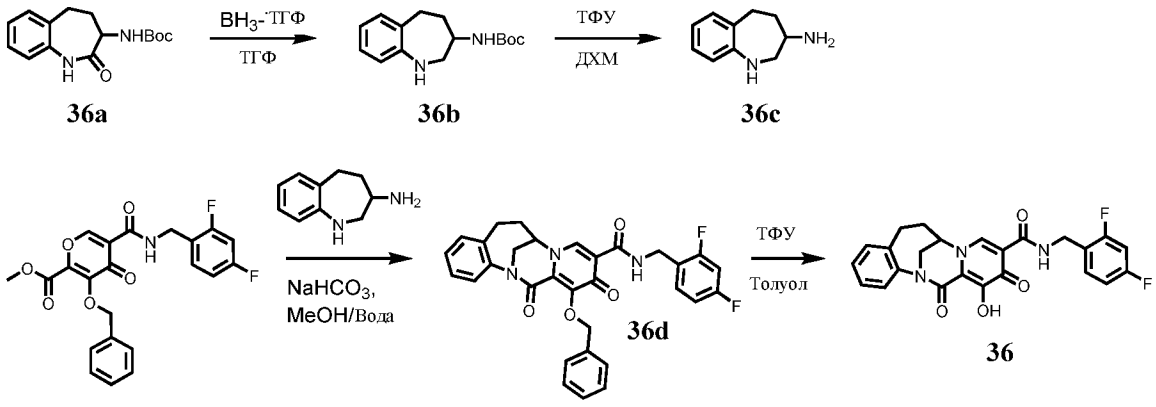
[0352] N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-5-изопропил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамид (**34**) синтезировали из 12-(бензилокси)-N-(2, 4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (24 мг, 0,049 ммоль) по методике, аналогичной той, которую использовали для получения соединения **33**, используя 2-йодпропан (12,38 мг, 0,073 ммоль). МС (*m/z*) 447,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,43 (s, 1H), 10,40 - 10,30 (m, 1H), 8,58 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 9,0, 6,8 Гц, 2H), 7,22 (ddd, J = 10,7, 9,3, 2,6 Гц, 2H), 7,05 (td, J = 8,5, 2,5 Гц, 2H), 4,53 (d, J = 5,7 Гц, 5H), 4,26 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,97 - 3,80 (m, 3H), 3,04 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 0,83 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).

Пример 32: Получение (7R)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (35):



[0353] (7R)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**35**) синтезировали из этил-3-(бензилокси)-5-((3-хлор-2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата (170 мг, 0,356 ммоль) и (R)-азепан-3-амина (48,7 мг, 0,427 ммоль) по той же методике, которую использовали для получения соединения **28**. МС (*m/z*) 438,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,42 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,37 (td, J = 8,4, 6,2 Гц, 1H), 7,27 (td, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 4,78 - 4,70 (m, 1H), 4,57 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 2H), 3,86 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 14,7, 1,8 Гц, 1H), 3,06 (ddd, J = 13,2, 6,9, 3,5 Гц, 1H), 1,98 (dd, J = 7,5, 4,4 Гц, 1H), 1,90 - 1,70 (m, 3H), 1,62 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 1,12 (d, J = 12,7 Гц, 1H).

Пример 33: Получение N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (36):



Синтез *трет*-бутил-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата (**36b**):

[0354] К *раствору трет-бутил*-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата (**36a**) (300 мг, 1,086 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор BH_3-ТГФ (6 мл, 1 н., 6 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили путем добавления MeOH и водного раствора бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой

концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением *трет*бутил-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата. МС (*m/z*) 262,897 $[M+H]^+$.

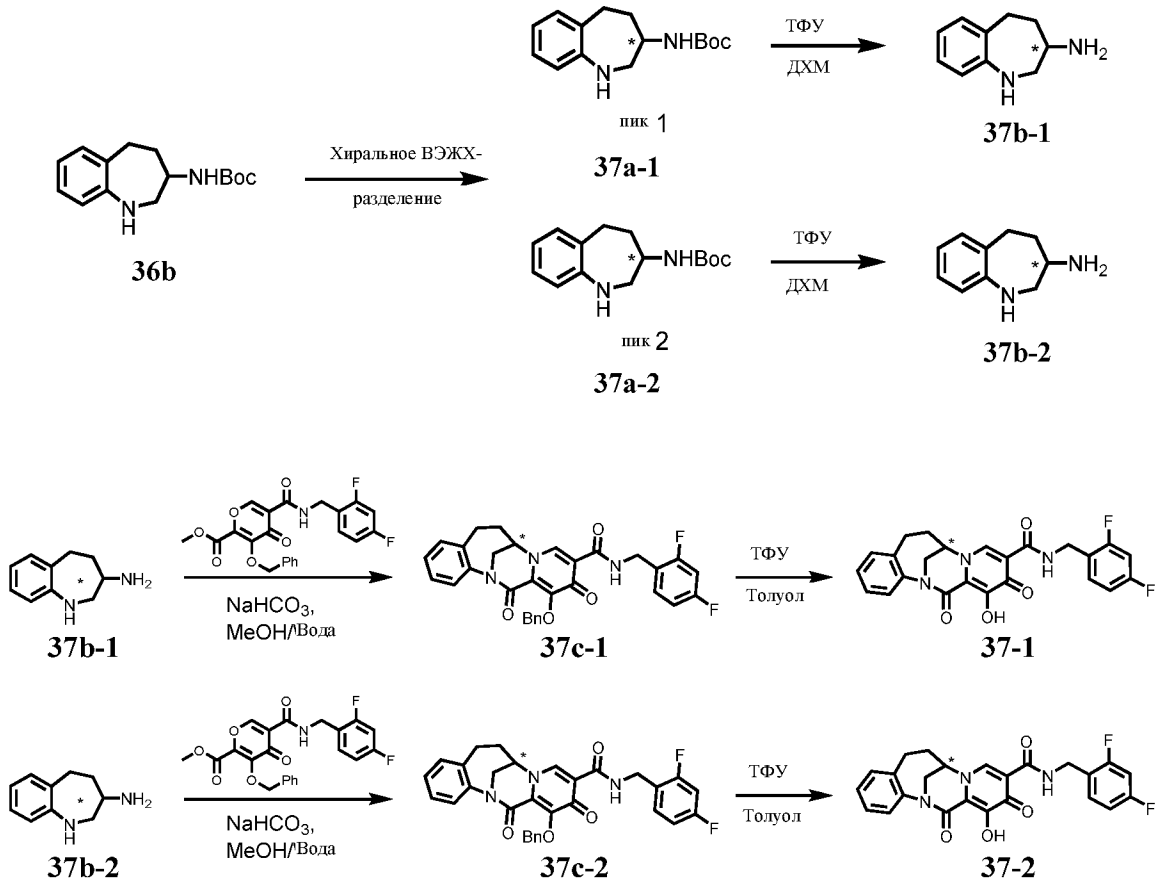
Синтез 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-амина (**36C**):

[0355] К *раствору трет бутил*-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)карбамата (**36b**) (13 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Через 2 ч растворитель и избыток ТФУ удаляли. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. МС (*m/z*) 162,952 $[M+H]^+$.

Синтез N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (**36**):

[0356] N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамид (**36**) синтезировали из метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата (30 мг, 0,07 ммоль) и 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-амина по той же методике, что и для получения соединения **28**. МС (*m/z*) 452,152 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,34 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 - 7,16 (m, 5H), 7,05 (tdd, J = 8,5, 2,7, 1,1 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,55 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,74 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 2,83 - 2,67 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 2,10 (s, 1H).

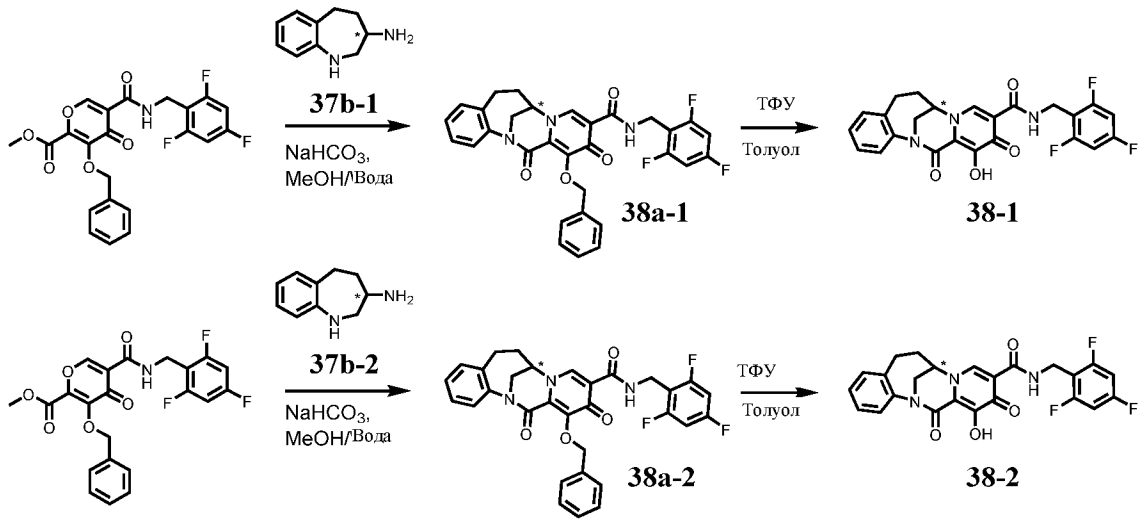
Пример 34: Получение (12R)- и (12S)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (37-1, 37-2):



[0357] (12R)- и (12S)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамид (**37-1**, **37-2**) синтезировали из *трет бутил*-(R)- и (S)-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)карбамата (37a-1, 37a-2, 164 мг, 0,625 ммоль, для каждого энантиомера), которые отделяли от рацемического *трет бутил*-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)карбамата (**36b**) с помощью хиральной ВЭЖХ (СФХ) хроматографии на IB 4,6X100 мм 5-мелколуночной колонке с применением EtOH (15%) в качестве со-растворителя, следуя тому же способу, который применяли для получения соединения **28**. Пик 1 (**37a-1**) давал **37-1**. МС (*m/z*) 452,16 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,37 (t, J = 5,9 Гц, 1H),

8,62 (s, 1H), 7,48 - 7,21 (m, 7H), 7,13 - 7,03 (m, 1H), 4,91 (dq, J = 4,9, 2,5 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 14,8, 2,1 Гц, 1H), 2,79 (dtd, J = 17,3, 14,5, 9,6 Гц, 2H), 2,27 (td, J = 12,1, 11,6, 4,8 Гц, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 1H). Пик 2 (**37a-2**) давал **37-2**. МС (*m/z*) 452,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,33 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,40 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 5H), 7,05 (td, J = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,16 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,81 - 2,70 (m, 2H), 2,24 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 2,09 (d, J = 8,4 Гц, 1H).

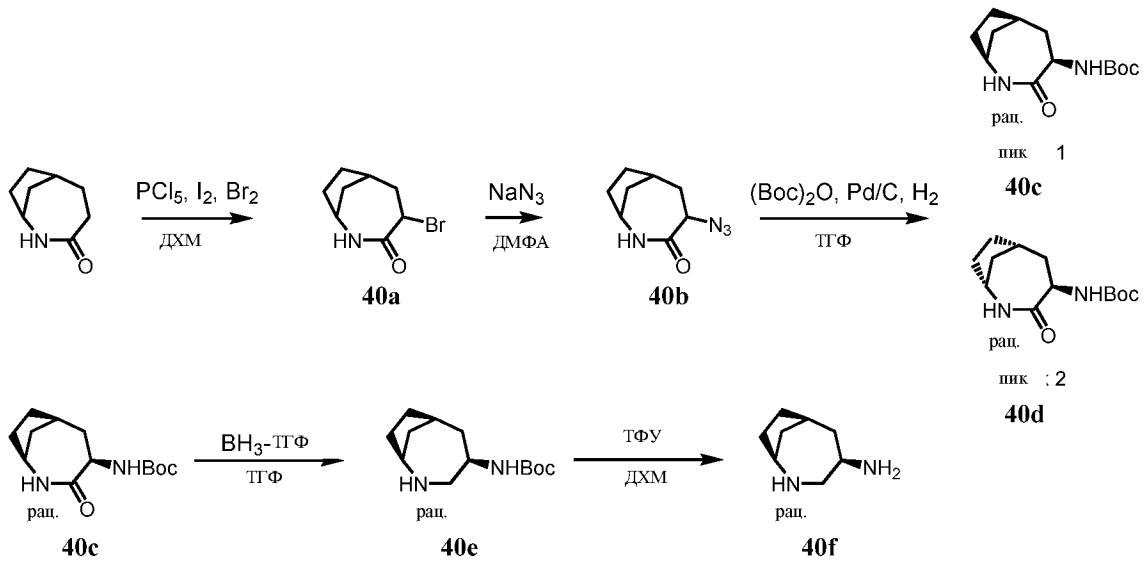
Пример 35: Получение (12R)- и (12S)-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (38-1, 38-2):

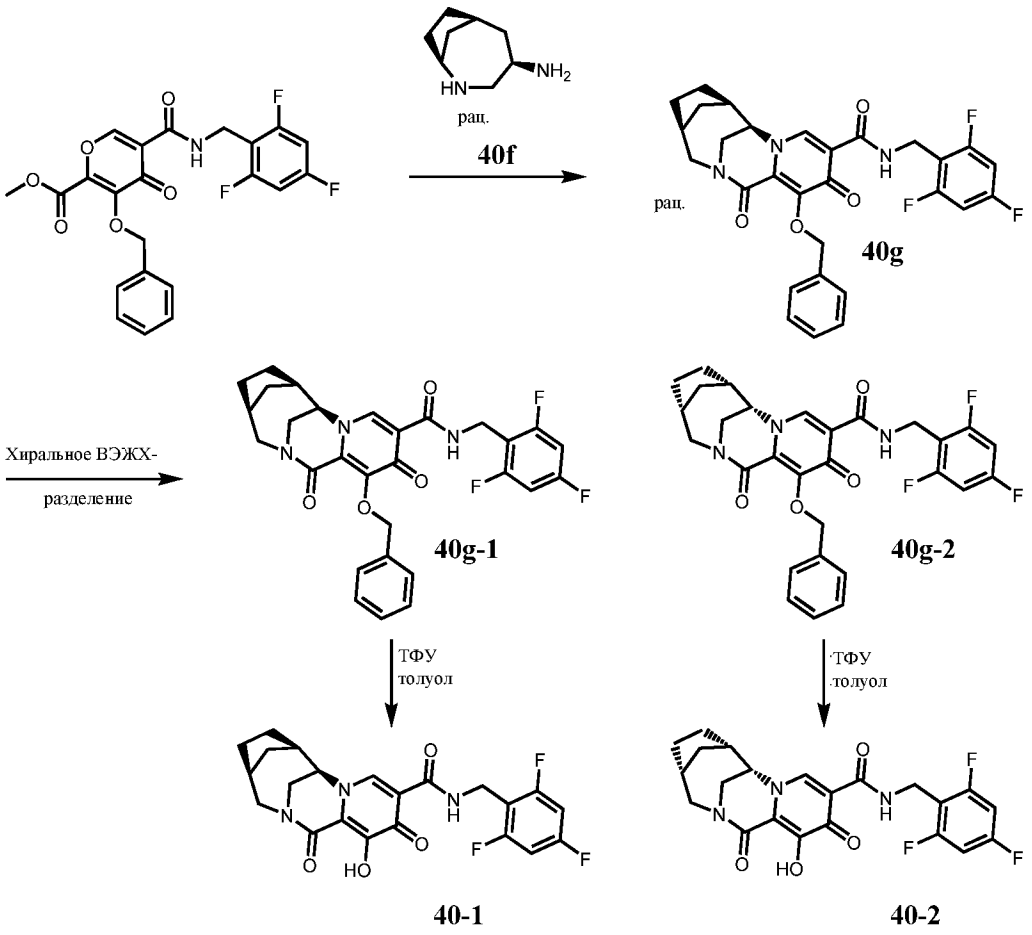


[0358] (12R)- и (12S)-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамид (**38-1** и **38-2**) синтезировали аналогично **37-1** и **37-2** с использованием метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 470,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,36 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 4H), 7,19 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Гц, 2H),

4,14 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,71 (dd, J = 14,8, 2,0 Гц, 1H), 2,81 - 2,69 (m, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 1H), 2,08 (d, J = 9,7 Гц, 1H).

Пример 37: Получение (4R,7S,8S)- и (4S,7R,8R)-13-гидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8:4,7-диметанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида (40-1, 40-2):





Синтез 4-бром-2-азабицикло[4.2.1]нонан-3-она (**40a**):

[0359] К раствору 2-азабицикло[4.2.1]нонан-3-она (1 г, 7,18 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли PCl_5 (1,496 г, 7 ммоль) при охлаждении на бане с ледяной водой. После перемешивания при 0-5 °C в течение 1 ч добавляли йод (18,2 мг, 0,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 минут. Раствор брома (1,148 г, 7 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли при -5°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли ледяную воду и перемешивание продолжали в течение 30 минут. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл) и промывали водным $Na_2S_2O_3$ и солевым раствором. После сушки и удаления растворителя остаток кристаллизовали из ДХМ и гексана с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 218,1 $[M+H]^+$.

Синтез 4-азидо-2-азабицикло[4.2.1]нонан-3-она (**40b**):

[0360] Смесь 4-бром-2-азабицикло [4.2.1]нонан-3-она (**40a**) (330 мг, 1,513 ммоль) и NaN_3 (394 мг, 6 ммоль) в ДМФА 10 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 120 °C в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл), экстракты промывали солевым раствором и сушили, и растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением 4-азидо-2-азабицикло[4.2.1]нонан-3-она (**40b**). МС (*m/z*) 181,12 $[M+H]^+$.

Синтез *rel-трет*-бутил-((1R,4S,6S)-3-оксо-2-азабицикло [4.2.1]нонан-4-ил)карбамата (**40c**) и *rel-трет*-бутил-((1R,4R,6S)-3-оксо-2-азабицикло[4.2.1]нонан-4-ил)карбамата (**40d**):

[0361] В реактор вносили 4-азидо-2-азабицикло[4.2.1]нонан-3-он (**40B**) (500 мг, 2,775 ммоль), ди-*трет* бутилдикарбонат (1,21 г, 6 ммоль) и углерод палладия (10 мас. %, влажный, 296 мг) в EtOH (30 мл) под аргоном. Реакционную смесь помещали под вакуум и заполняли газообразным водородом. Через два часа интенсивного перемешивания реакционную смесь разбавляли EtOH (50 мл), фильтровали через Celite® и промывали этилацетатом. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением двух диастереомеров продукта, пика1 и пика 2. Пик 1, *rel-трет*-бутил-((1R,4S,6S)-3-оксо-2-азабицикло[4.2.1]нонан-4-ил)карбамат (**40c**). МС (*m/z*) 255,02 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,10 - 5,84 (m, 2H), 4,12 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 3,25 (dd, J = 14,6, 3,1 Гц, 1H), 3,10 (dddd, J = 14,8, 8,4, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,36 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 2H), 1,73 - 1,58 (m, 3H), 1,50 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H). Пик 2, *rel-трет*-бутил-((1R,4R,6S)-3-оксо-2-азабицикло[4.2.1]нонан-4-ил)карбамат (**40d**). МС (*m/z*) 277,2 $[M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,89 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 6,9, 4,5 Гц, 1H), 3,36 (ddd, J = 15,3, 7,6, 6,0 Гц, 1H), 2,76 (dt, J = 15,4, 6,5 Гц, 1H),

2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,75 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (d, J = 5,7 Гц, 1H).

Синтез rel-(1R,4S,6R)-2-азабицикло[4.2.1]нонан-4-амина (**40f**):

[0362] *rel*-(1R,4S,6R)-2-азабицикло [4.2.1]нонан-4-амин (**40f**) синтезировали из *rel*-*трет*-бутил-((1R,4S,6S)-3-оксо-2-азабицикло[4.2.1]нонан-4-ил)карбамата (**40c**) аналогично синтезу 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-амина (**36c**) из *трет*-бутил-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата (**36a**).

Синтез (4S,7R,8R)- и (4R,7S,8S)-13-(бензилокси)-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8:4,7-диметанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида (**40g-1**, **40g-2**):

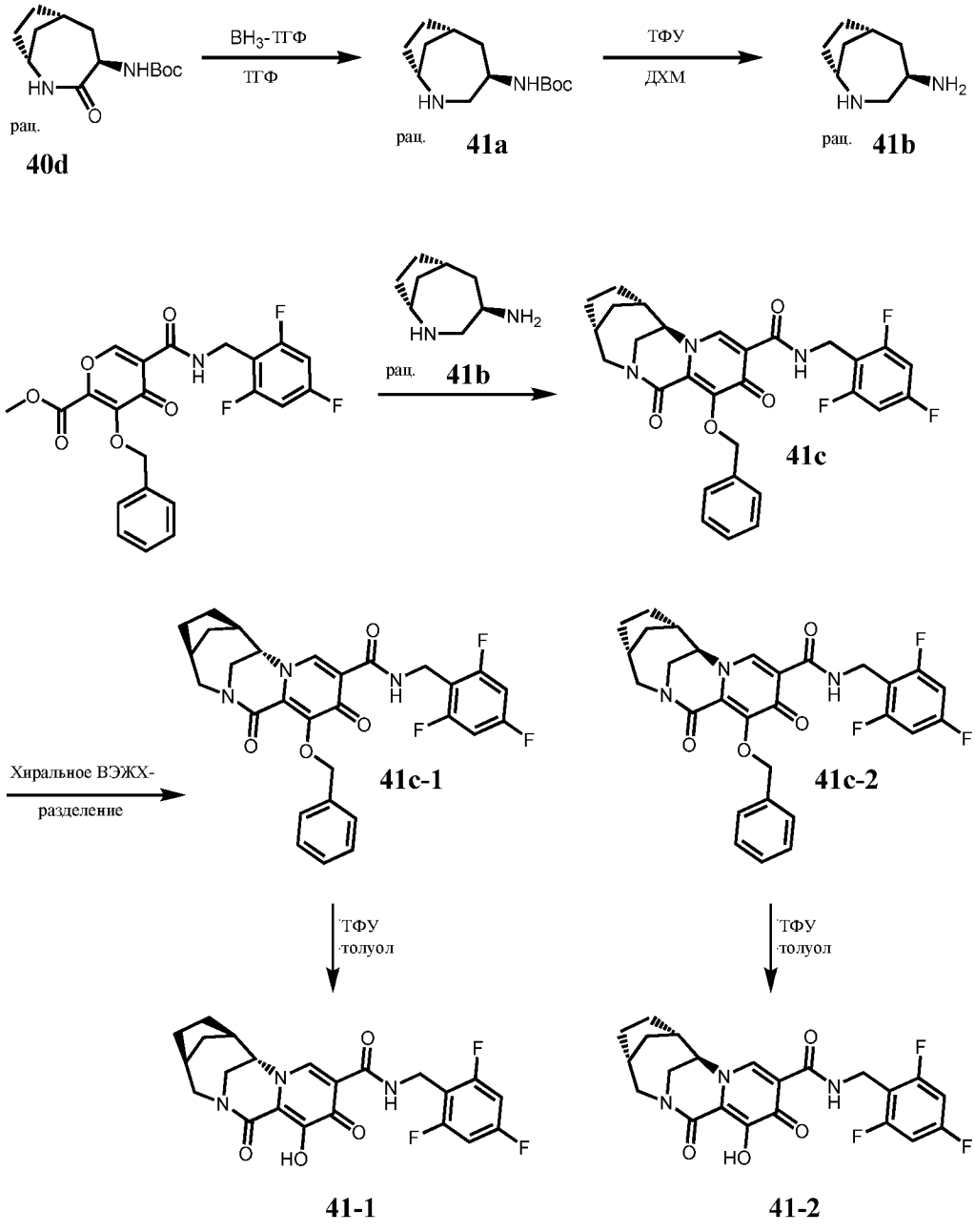
[0363] *rel*-(4R,7S,8S)-13-(бензилокси)-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8:4,7-диметанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамид (**40g**) синтезировали из *rel*-(1R,4S,6R)-2-азабицикло[4.2.1]нонан-4-амина (**40f**) и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата тем же способом, что и для получения соединения **28**, с последующим отделением хиральной ВЭЖХ с получением пика 1 (**40g-1**) и пика 2 (**40g-2**). МС (*m/z*) 538,2 $[M+H]^+$.

Синтез (4R,7S,8S)- и (4S,7R,8R)-13-гидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8:4,7-диметанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида (**40-1** и **40-2**):

[0364] (4R,7S,8S)- и (4S,7R,8R)-13-гидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8:4,7-диметанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамид (**40-1**, **40-2**) синтезировали из соединений 40h-1 и 40h-2, соответственно, следуя тому же способу, который применяли для получения соединения **28**. МС (*m/z*) 448,2 $[M+H]^+$. ^1H

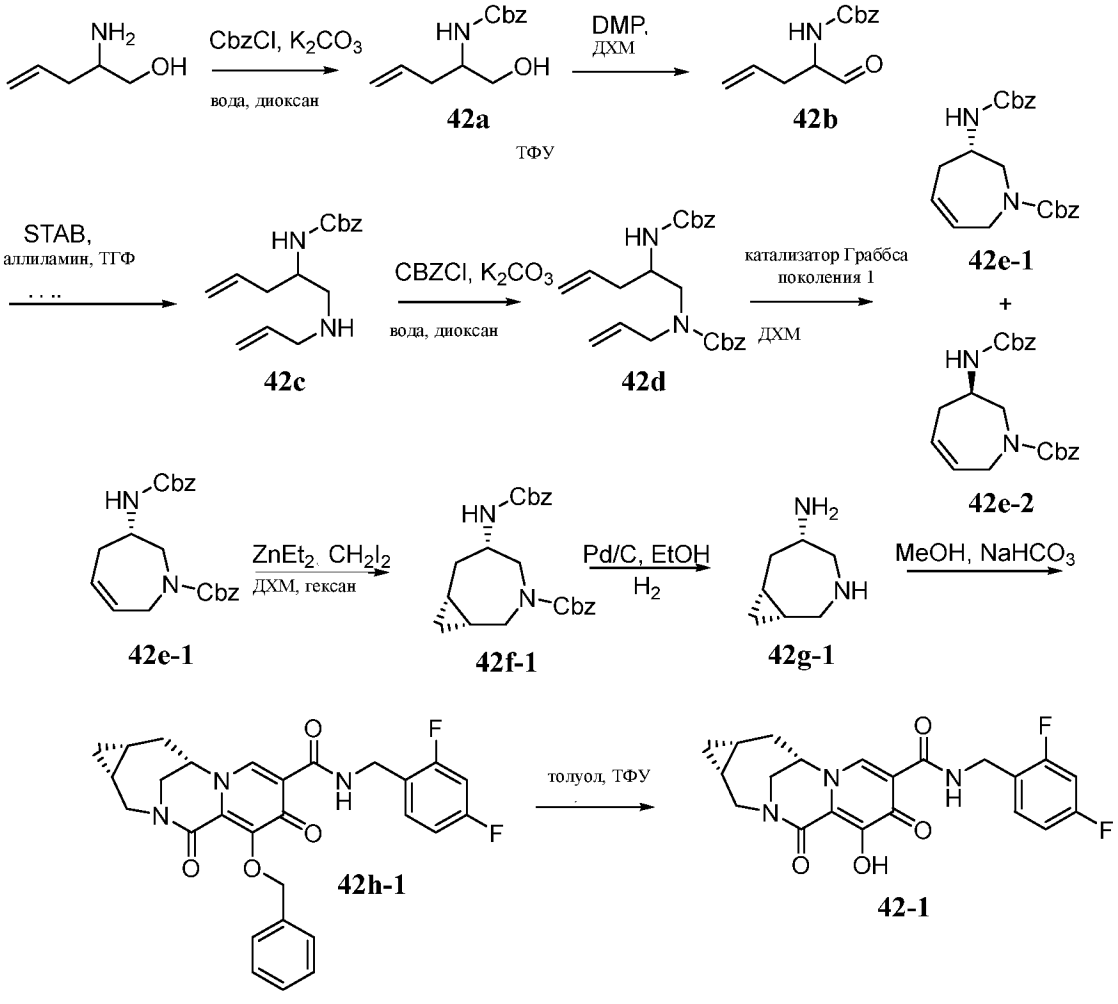
ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,37 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,55 (dd, J = 5,9, 2,8 Гц, 2H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 13,4, 7,0 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 2,90 - 2,68 (m, 2H), 2,68 - 2,59 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 1H), 1,74 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 1,49 (dd, J = 14,1, 6,9 Гц, 2H), 1,16 (d, J = 14,4 Гц, 1H).

Пример 38: Получение (4S,7R,8S)- и (4R,7S,8R)-13-гидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8:4,7-диметанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида (41-1 и 41-2):



[0365] (4S,7R,8S)- и (4R,7S,8R)-13-гидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8: 4,7-диметанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамид (**41-1** и **41-2**) синтезировали из *rel-трет*-бутил-((1R,4R,6S)-3-оксо-2-азабицикло[4.2.1]нонан-4-ил)карбамата (**40d**) аналогично получению соединений **40-1** и **40-2**. МС (*m/z*) 448,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,78 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,55 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 4,08 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,82 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,05 - 2,88 (m, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,19 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 1,63 (dd, J = 13,2, 7,2 Гц, 3H), 1,40 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 0,92 (d, J = 3,7 Гц, 1H).

Пример 39A: Получение N-(2,4-дифторбензил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-1,1a,2,4,6,10,11,11a-октагидро-3,10-метаноциклопропа[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-7-карбоксамида (42-1):



Синтез бензил-(1-гидроксипент-4-ен-2-ил)карбамата (**42a**):

[0366] В одну круглодонную колбу добавляли 2-аминопент-4-ен-1-ол (2000 мг, 19,8 ммоль), 100 мл воды и карбонат калия, безводный (2,5 г, 40 ммоль). Во вторую круглодонную колбу добавляли 100 мл диоксана и бензилхлорформиата (3,1 мл, 22 ммоль). Каждую смесь перемешивали до растворения. Смесь амина охлаждали на ледяной бане и добавляли смесь диоксана. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и дважды экстрагировали ДХМ. Органические экстракты промывали NH_4Cl, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 235,9 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(1-оксопент-4-ен-2-ил)карбамата (**42b**):

[0367] В круглодонную колбу добавляли бензил-(1-гидроксипент-4-ен-2-ил)карбамат (**42a**, 3 г, 13 ммоль) и 200 мл ДХМ, а затем периодинан Десса-Мартина (6 г, 14,2 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч к реакционной смеси добавляли дополнительное количество периодинана Десса-Мартина (2 г, 4,7 ммоль) и продолжали перемешивание в течение еще 30 минут. Смесь разбавляли ДХМ, добавляли раствор насыщенного $NaHCO_3$ и 11 г тиосульфата натрия. Полученную смесь перемешивали около 10 мин и дважды экстрагировали ДХМ. Органические экстракты промывали смесью солевого раствора, воды и $NaHCO_3$, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 234,0 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(1-(аллиламино)пент-4-ен-2-ил)карбамата (**42C**):

[0368] В круглодонную колбу добавляли бензил-(1-оксопент-4-ен-2-ил)карбамат (6 г, 26 ммоль) и ТГФ (100 мл). Добавляли аллиламин (2,1 мл, 28,3 ммоль) и

триацетоксиборгидрид натрия (8,2 г, 39 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным $NaHCO_3$ (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 275,2 $[M+H]^+$.

Синтез бензилаллил(2-(((бензилокси)карбонил)амино)пент-4-ен-1-ил)карбамата (**42d**):

[0369] В одну круглодонную колбу добавляли бензил-(1-(аллиламино)пент-4-ен-2-ил)карбамат (**42C**, 6,3 г, 23,1 ммоль), 120 мл воды и карбонат калия, безводный (2,9 г, 46,2 ммоль). Во вторую круглодонную колбу добавляли 120 мл диоксана и бензилхлорформиата (3,6 мл, 25,4 ммоль). Каждую смесь перемешивали до растворения. Смесь амина охлаждали на ледяной бане и добавляли смесь диоксана. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и дважды экстрагировали ДХМ. Органические экстракты промывали NH_4Cl, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 409,7 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)азепан-1-карбоксилата (**42e-1** и **42e-2**):

[0370] В круглодонную колбу добавляли бензилаллил-(2-(((бензилокси)карбонил)амино) пент-4-ен-1-ил)карбамат (**42d**, 6,3 мг, 16 ммоль), ДХМ (400 мл) и бис(трициклогексилфосфин)бензилидинрутения (IV) дихлорид (катализатор Граббса™ 1го поколения) (500 мг, 0,6 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ и очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Смесь энантиомеров разделяли на отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии СФХ на колонке

Chiralcel® OJ-H с использованием MeOH в качестве сорастворителя с получением **42e-1** (пик 1) и **42e-2** (пик 2). МС (*m/z*) 381,5 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[5.1.0]октан-3-карбоксилата (**42f-1**):

[0371] В трехгорлую колбу добавляли **42e-1** (626 мг, 1,6 ммоль) и ДХМ (3 мл). Полученную смесь охлаждали до 0 С и медленно добавляли 1 М диэтилцинка в гексане (3,46 мл) с последующим медленным добавлением дийодметана (0,5 мл, 6,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 10 мин и добавляли вторую порцию диэтилцинка и дийодметана. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, удаляли с ледяной бани и перемешивали еще 2 ч. Добавляли третью порцию диэтилцинка и дийодметана и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 395,3 $[M+H]^+$.

Синтез 5-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,6-диоксо-1,1a,2,4,6,10,11,11a-октагидро-3,10-метаноциклопропа[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-7-карбоксамида (**42h-1**):

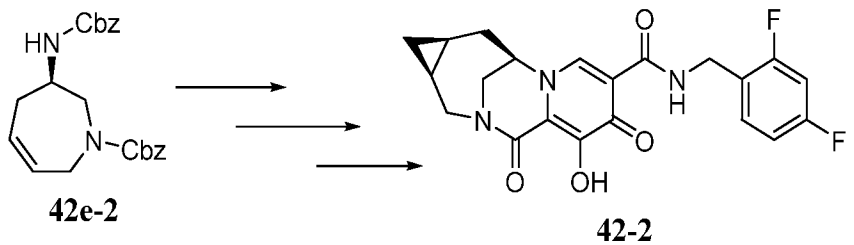
[0372] В круглодонную колбу добавляли **42f-1** (200 мг, 0,5 ммоль), этанол (20 мл) и палладий на угле 10 масс. % загрузки (из расчета по сухому веществу), матричный углеродный порошок, влажную подложку (216 мг, 0,2 ммоль). Смесь барботировали N_2 и добавляли H_2 из баллона. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, фильтровали над Celite® и концентрировали. Остаток объединяли с метил-3-бензилокси-5- [(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-4-оксопиран-2-карбоксилатом (108,9 мг, 0,5 ммоль),

$NaHCO_3$ (85 мг, 1 ммоль) и MeOH (3 мл). Смесь перемешивали при 70 °C в течение приблизительно 4 ч до завершения циклизации. Твердые вещества отфильтровывали и концентрировали раствор. Остаток растворяли в ДМФА/воде/ТФУ и очищали с помощью ВЭЖХ с получением основного диастереомера указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 506,2 $[M+H]^+$.

Синтез N-(2,4-дифторбензил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-1,1a,2,4,6,10,11,11a-октагидро-3,10-метаноциклопропа[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-7-карбоксамида (**42-1**):

[0373] Во флакон вносили 5-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,6-диоксо-1,1a,2,4,6,10,11,11a-октагидро-3,10-метаноциклопропа[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-7-карбоксамид (**42h-1**, 63 мг, 0,12 ммоль), толуол (2 мл) и ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали до тех пор, пока ЖХМС не показала полное снятие защиты, концентрировали, разбавляли ДМФА и очищали с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 416,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,59 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 4,67 (d, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 1,38 - 1,07 (m, 3H), 0,49 - 0,41 (m, 1H).

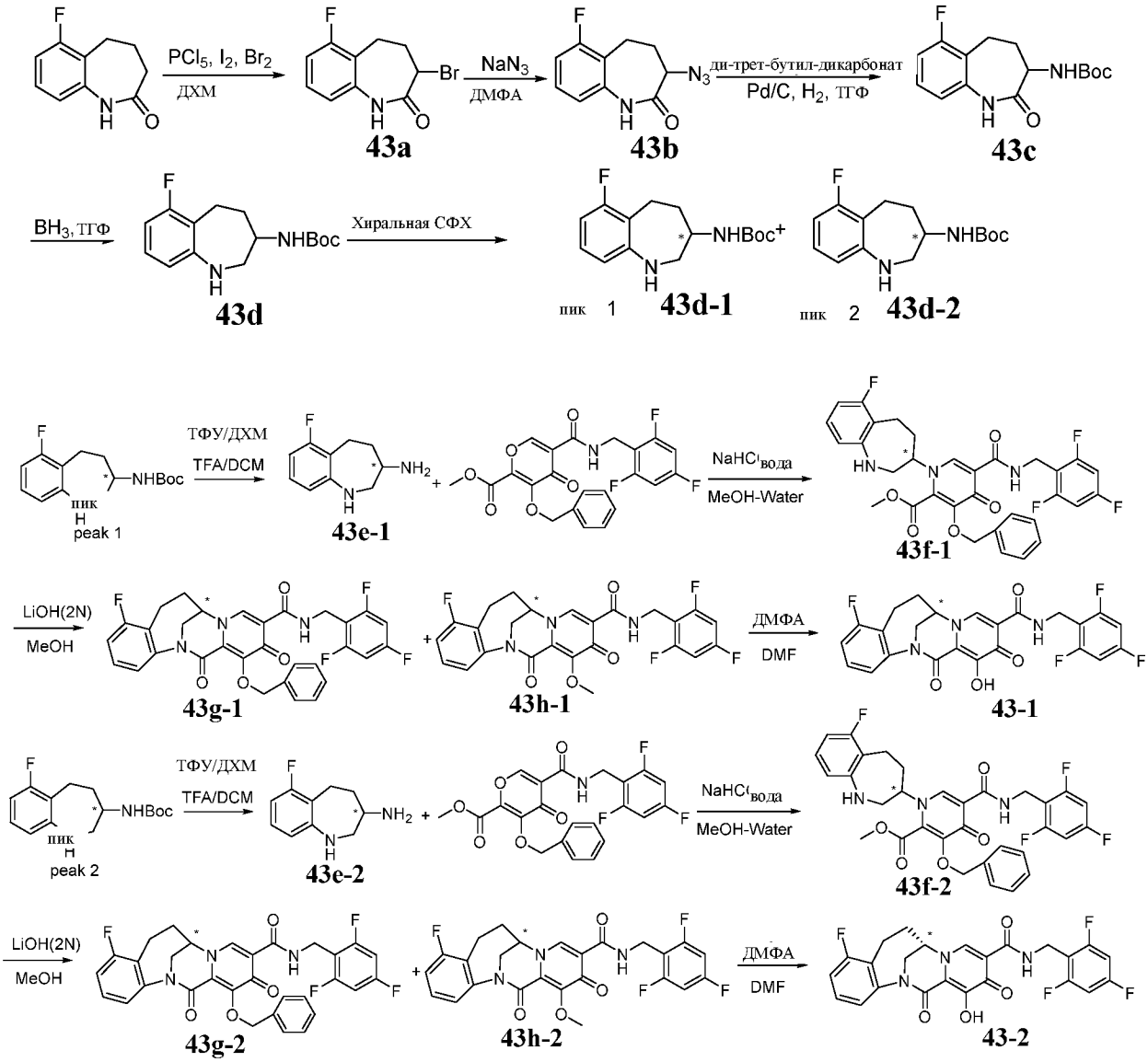
Пример 39b: Получение (1aS ,10R,11aS)-N-(2,4-дифторбензил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-1,1a,2,4,6,10,11,11,11a-октагидро-3,10-метаноциклопропа[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-7-карбоксамида (42-2):



42e-2 **42-2**

[0374] (1aS,10R,11aS)-N-(2,4-дифторбензил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-1,1a,2,4,6,10,11,11a-октагидро-3,10-метаноциклопропа [f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-7-карбоксамид **(42-2)** получали аналогично **42-1**, начиная с **42e-2** (пик 2) вместо **42e-1** (пик 1). МС (*m/z*) 416,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 1H), 6,87 – 6,75 (m, 2H), 4,64 (d, 2H), 4,56 – 4,50 (m, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,67 (d, 1H), 2,93 – 2,80 (m, 1H), 1,37 – 1,04 (m, 3H), 0,91 – 0,76 (m, 1H), 0,47 – 0,34 (m, 1H).

Пример 40: Получение (7S)-2,4,6-трифторбензил-12-метокси-1,11-диоксо-1,3,4,5,6,11-гексагидро-7l3-2,7-метанопиридо[2,1-c][1,4]диазонин-10-карбоксилата и (7R)-2,4,6-трифторбензил-12-метокси-1,11-диоксо-1,3,4,5,6,11-гексагидро-7l3-2,7-метанопиридо[2,1-c][1,4]диазонин-10-карбоксилата (43-1, 43-2):



Синтез 3-бром-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[b]азепин-2-она (**43a**):

[0375] В раствор 6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо [b]азепин-2-она(1 г, 5,58 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли пентахлорид фосфора (1,16 г, 5,58 ммоль) на ледяной охлаждающей бане. После перемешивания реакционной смеси в течение 5 часов добавляли йод (14,2 мг, 0,558 ммоль) с последующим добавлением брома (0,892 г, 5,58 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до кт и перемешивали в течение 1,5 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и промывали водным раствором

$Na_2S_2SO_3$ и солевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Указанное в заголовке соединение кристаллизовали из смеси ДХМ/этилацетата. МС (*m/z*) 260 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 7,25 (td, J = 8,1, 6,3 Гц, 1H), 6,99 (ddd, J = 9,4, 8,4, 1,1 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,65 (dd, J = 9,2, 7,3 Гц, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,76 – 2,59 (m, 2H), 2,47 – 2,41 (m, 1H).

Синтез 3-азидо-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[b]азепин-2-она (**43b**):

[0376] В раствор 3-бром-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо [b]азепин-2-она(**43a**, 109 мг, 0,422 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли азид натрия (110 мг, 1,69 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при 60 °С, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$, и растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 221 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-(6-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо [b]азепин-3-ил)карбамата (**43c**):

[0377] В раствор 3-азидо-6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2Н-бензо[b]азепин-2-она (**43b**, 880 мг, 4 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,308 г, 5,99 ммоль) и 10% Pd/C (425 мг), затем смесь барботировали в атмосфере водорода (давление, созданное баллоном). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, ее фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом, и фильтрат концентрировали на роторном испарителе. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 317,1 $[M+Na]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,87 (s, 1H), 7,32 – 7,21 (m, 1H), 7,00 (q, J = 8,5 Гц, 2H), 6,85 (d, J = 7,9

Гц, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 14,0, 6,3 Гц, 1H), 2,45 – 2,28 (m, 1H), 2,23 – 1,98 (m, 2H), 1,32 (s, 9H).

Синтез трет-бутил-(S)-(6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)карбамата и (R)-(6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата (**43d-1** и **43d-2**):

[0378] В раствор третбутил-(6-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)карбамата (**43C**, 800 мг, 2,72 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли раствор BH_3-ТГФ (1 н., 13 мл) при комнатной температуре. После того, как реакционную смесь перемешивали в течение ночи, реакционную смесь гасили MeOH (1 мл) и водным раствором бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением трет-бутил-(6-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)карбамата (**43D**). МС (*m/z*) 281,2 $[M+H]^+$.

[0379] **43d** разделяли на отдельные энантиомеры с помощью хиральной ВЭЖХ (хроматография на СФХ на колонке IB 4,6 × 100 мм 5 мкм с использованием EtOH (15%) в качестве сорастворителя) с получением указанных в заголовке соединений.

Синтез (S)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-амина и (R)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-амина (**43e-1** и **43e-2**)

[0380] В раствор (S)-(6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)карбамата или (R)-(6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)карбамата (65 мг, 0,232 ммоль) в ДХМ (5 мл), добавляли ТФУ (1 мл) при к.т. Через 2 часа растворитель и избыток ТФУ удаляли с помощью роторного испарителя с получением указанных в заголовке соединений (**43e-1** или **43e-2**), которые переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 181,2 $[M+H]^+$.

Синтез метил-(S)-3-(бензилокси)-1-(6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата и (R)-3-(бензилокси)-1-(6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (**43f-1** и **43f-2**):

[0381] В раствор (S)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-амина или (R)-6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-амина (**43e-1** или **43e-2**, 40 мг, 0,143 ммоль) в MeOH/воде (об./об. =6/1, 3,5 мл) добавляли бикарбонат натрия (59,9 мг, 0,713 ммоль) и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилат (60 мг, 0,134 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °C, экстрагировали этилацетатом (100 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и растворитель удаляли с помощью роторного испарителя с получением указанных в заголовке соединений (**43f-1** или **43f-2)**, которые переносили далее без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 610,2 $[M+H]^+$.

Синтез смеси (12S)-7-(бензилокси)-1-фтор-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12S)-1-фтор-7-метокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо [1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида, и (12R)-7-(бензилокси)-1-фтор-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо [1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12R)-1-фтор-7-метокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (смесь **43g-1** и **43h-1**) и (смесь **43g-2** и **43h-2**):

[0382] В раствор неочищенного (S)- или (R)-2-метил-5-(2,4,6-трифторбензил) 3-(бензилокси)-1-(6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксилата (**43f-1** или **43f-2**, 80 мг, 0,131 ммоль) в MeOH (6 мл)

добавляли водный раствор LiOH (2 н., 2 мл). После того, как реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, растворитель удаляли и экстрагировали этилацетатом (100 мл). После того, как органический слой сушили над $MgSO_4$, растворитель удаляли с помощью роторного испарителя с получением указанных в заголовке соединений (смесь **43g-1** и **43h-1** или смесь **43g-2** и **43h-2**), которые использовали в неочищенном виде без дополнительной очистки. **43g-1**, **43g-2**: МС (*m/z*) 578,2 $[M+H]^+$. **43h-1**, **43h-2**: МС (*m/z*) 501,2 $[M+H]^+$.

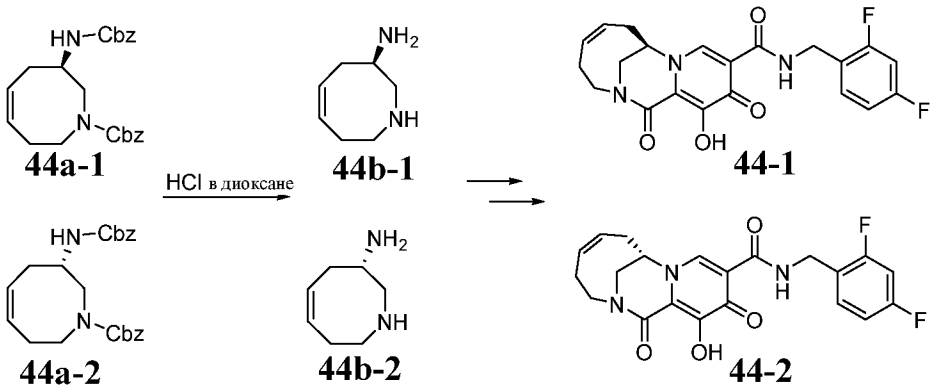
Синтез (12S)-1-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12R)-1-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (**43-1** и **43-2**):

[0383] К смеси (12S)-7-(бензилокси)-1-фтор-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида с 1-фтор-7-метокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо [1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамидом (**43g-1/43h-1**, 198 мг, 0,343 ммоль) или (12R)-7-(бензилокси)-1-фтор-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанбензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]-диазонин-9-карбоксамида с 1-фтор-7-метокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (**43g-2/43h-2**, 98 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли LiC (10 экв.). После перемешивания при 105 °C в течение 1,5 ч реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Gemini 10u C18 110A), элюируя 15-80% ацетонитрилом в воде (0,1% ТФУ) в течение 15 мин, с получением указанных в заголовке соединений (**43-1** или **43-2**).

[0384] **43-1:** МС (*m/z*) 488,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,34 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,1, 6,1 Гц, 1H), 7,19 (td, J = 8,3, 3,5 Гц, 4H), 4,95 – 4,85 (m, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,85 (dd, J = 14,9, 2,1 Гц, 1H), 2,88 (dd, J = 17,0, 9,7 Гц, 1H), 2,71 (dd, J = 16,9, 9,2 Гц, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 1H).

[0385] **43-2:** МС (*m/z*) 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,34 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,33 (td, J = 8,1, 6,1 Гц, 1H), 7,19 (td, J = 8,4, 4,0 Гц, 3H), 4,90 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,87 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 2,88 (dd, J = 16,5, 10,1 Гц, 1H), 2,71 (dd, J = 16,9, 9,2 Гц, 1H), 2,35 (q, J = 7,7, 7,0 Гц, 1H), 1,98 (d, J = 8,6 Гц, 1H).

Пример 41: Получение (8R,Z)-N-(2,4-дифторбензил)-13-гидрокси-1,12-диоксо-1,3,4,7,8,12-гексагидро-2,8-метанопиридо [1,2-*a*][1,4]диазецин-11-карбоксамида и (8S,Z)-N-(2,4-дифторбензил)-13-гидрокси-1,12-диоксо-1,3,4,7,8,12-гексагидро-2,8-метанопиридо[1,2-*a*][1,4]диазецин-11-карбоксамида (44-1 и 44-2):



Синтез бензил-(R,Z)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4,7,8-тетрагидроазоцин-1 (2H)-карбоксилата и (S,Z)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4,7,8-тетрагидроазоцин-1(2H)-карбоксилата (**44a-1** и **44a-2**)

[0386] Указанные в заголовке соединения синтезировали из 2-аминопент-4-ен-1-ола способом, аналогичным **42e-1** и **42e-2**, за исключением того, что **42-b** подвергали реакции

с бут-3-ен-1-амином вместо аллиламина. **44a-1**: МС (*m/z*) 395,2 $[M+H]^+$. **44b-1**: МС (*m/z*) 395,2 $[M+H]^+$.

Синтез (R,Z)- и (S,Z)-1,2,3,4,7,8-гексагидроазоцин-3-амина (**44b-1** и **44b-2**)

[0387] Во флакон вносили бензил-(R,Z)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4,7,8-тетрагидроазоцин-1 (2H)-карбоксилат или (S,Z)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4,7,8-тетрагидроазоцин-1(2H)-карбоксилат (**44a-1** или **44a-2**, 500 мг, 1,3 ммоль) и 4 н. HCl в диоксане (6,3 мл, 25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95 °C в течение ночи, охлаждали до кт и концентрировали с получением указанных в заголовке соединений (**44b-1** или **44b-2**), которые впоследствии использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 127,2 $[M+H]^+$.

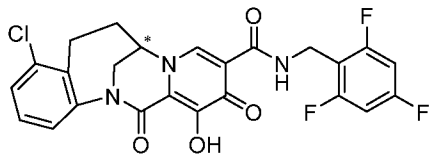
Синтез (8R,Z)-N-(2,4-дифторбензил)-13-гидрокси-1,12-диоксо-1,3,4,7,8,12-гексагидро-2,8-метанопиридо [1,2-*a*][1,4]диазецин-11-карбоксамида и (8S,Z)-N-(2,4-дифторбензил)-13-гидрокси-1,12-диоксо-1,3,4,7,8,12-гексагидро-2,8-метанопиридо[1,2-*a*][1,4]диазецин-11-карбоксамида (**44-1** и **44-2**)

[0388] Указанные в заголовке соединения синтезировали из (R,Z)-1,2,3,4,7,8-гексагидроазоцин-3-амина или (S,Z)-1,2,3,4,7,8-гексагидроазоцин-3-амина (**44b-1** или **44b-2**, 18,9 мг, 0,163 ммоль) и этил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата (70 мг, 0,163 ммоль) по методике, аналогичной методике получения соединения **28**.

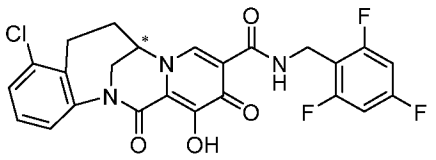
[0389] **44-1**: МС (*m/z*) 416,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,71 – 10,56 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,38 (q, 1H), 6,91 – 6,78 (m, 2H), 6,05 (q, 1H), 5,71 (q, 1H), 4,76 – 4,61 (m, 2H), 4,55 (ddd, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,09 – 2,97 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,52 – 2,45 (m, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 1H).

[0390] **44-2**: МС (*m/z*) 416,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,66 – 10,51 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,38 (q, 1H), 6,84 (q, 2H), 6,05 (q, 1H), 5,71 (q, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 2H), 4,56 (ddd, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,08 – 2,99 (m, 1H), 2,71 – 2,63 (m, 1H), 2,63 – 2,54 (m, 1H), 2,53 – 2,45 (m, 1H), 2,44 – 2,32 (m, 1H).

Пример 42: Получение (12S)-1-хлор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12R)-1-хлор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (45-1 и 45-2):



45-1



45-2

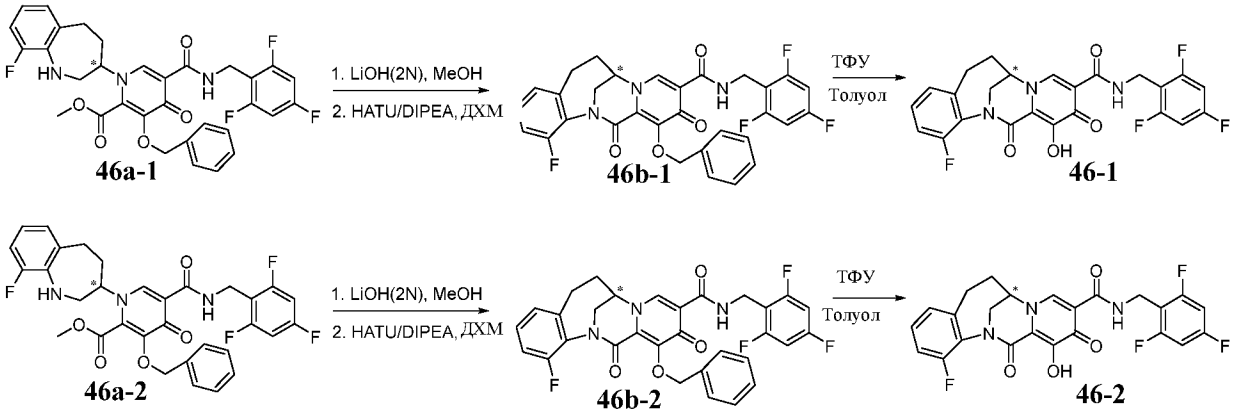
[0391] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **43-1** и **43-2** с использованием 6-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она вместо 6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она.

[0392] **45-1**: МС (*m/z*) 504,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 6,7, 2,8 Гц, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,16 (m, 2H), 4,96 – 4,88 (m, 1H), 4,59 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,15 (dd, J = 15,0, 1,9 Гц, 1H), 3,86 (dd, J = 14,7, 2,2 Гц, 1H), 3,04 (ddd, J = 17,1, 9,7, 2,3 Гц, 1H), 2,86 (ddd, J = 15,8, 10,3, 5,6 Гц, 1H), 2,41 – 2,32 (m, 1H), 2,06 (dd, J = 13,4, 6,9 Гц, 1H).

[0393] **45-2**: МС (*m/z*) 504,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 6,7, 2,7 Гц, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,16 (m, 2H), 4,96 – 4,88 (m, 1H), 4,59 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,20 – 4,11 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 14,7,

2,2 Гц, 1H), 3,04 (ddd, J = 17,2, 9,8, 2,3 Гц, 1H), 2,86 (dd, J = 16,8, 9,2 Гц, 1H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 2,04 (q, J = 13,0, 9,4 Гц, 1H).

Пример 43: Получение (12S)-4-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12R)-4-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (46-1 и 46-2):



Синтез метил (S)- и (R)-3-(бензилокси)-1-(9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (**46a-1** и **46a-2**):

[0394] Указанные в заголовке соединения получали способом, аналогичным метил-(S)-3-(бензилокси)-1-(6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилату и (R)-3-(бензилокси)-1-(6-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилату (**43f-1** и **43f-2**) с использованием 9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она вместо 6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она.

Синтез (12S)-7-(бензилокси)-4-фтор-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12R)-7-(бензилокси)-4-фтор-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (**46b-1** и **46b-2**):

[0395] В раствор метил-(S)-3-(бензилокси)-1-(9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата или (R)-3-(бензилокси)-1-(9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (**46a-1** или **46a-2**, 80 мг, 0,13 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли LiOH (2 н., 4 мл) при комнатной температуре. После нагревания до 50 °C и перемешивания в течение 2 часов добавляли раствор лимонной кислоты (5% в воде) и экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (100 мл). После удаления растворителя получали (S)-3-(бензилокси)-1-(9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновую кислоту или (R)-3-(бензилокси)-1-(9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-3-ил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновую кислоту, которую использовали далее без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 596,2 $[M+H]^+$.

[0396] В раствор (S)-3-(бензилокси)-1-(9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты или (R)-3-(бензилокси)-1-(9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (39 мг, 0,302 ммоль) и HATU (86,1 мг, 0,227 ммоль) при к.т. Через 1 ч реакционную смесь очищали с помощью колонки с силикагелем, индуцированной этилацетатом, с получением указанных в заголовке соединений (**46b-1** или **46b-2**). МС (*m/z*) 578,2 $[M+H]^+$.

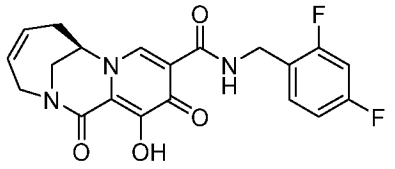
Синтез (12S)-4-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12R)-4-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (**46-1** и **46-2**):

[0397] В раствор (12S)-7-(бензилокси)-4-фтор-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида или (12R)-7-(бензилокси)-4-фтор-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (**46b-1** или **46b-2**, 80 мг, 0,13 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при к.т. После перемешивания в течение ночи растворитель и избыток ТФУ удаляли путем ротационного испарения и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанных в заголовке соединений.

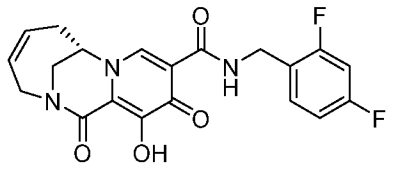
[0398] **46-1**: МС (*m/z*) 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,35 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 7,9, 5,5 Гц, 1H), 7,25 – 7,03 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,19 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 14,9, 2,0 Гц, 1H), 2,90 – 2,81 (m, 1H), 2,76 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,07 (d, J = 7,8 Гц, 1H).

[0399] **46-2**: МС (*m/z*) 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,34 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 10,27 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 1H), 7,23 – 7,05 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,19 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 14,8, 2,0 Гц, 1H), 2,86 (dd, J = 16,8, 7,8 Гц, 1H), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,07 (d, J = 7,8 Гц, 1H).

Пример 44: Получение (7R)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (47-1 и 47-2):



47-1



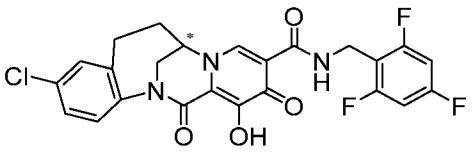
47-2

[0400] Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогично **44-1** и **44-2** с использованием бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)азепан-1-карбоксилата (**42e-1** или **42e-2**) вместо бензил-(R,Z)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4,7,8-тетрагидроазоцин-1(2H)- или (S,Z)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4,7,8-тетрагидроазоцин-1(2H)-карбоксилата (**44a-1** или **44a-2**).

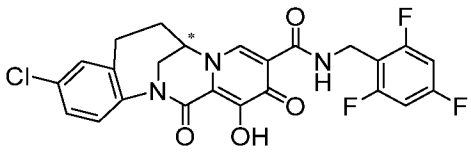
[0401] **47-1**: МС (*m/z*) 402,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,60 – 7,23 (m, 1H), 7,15 – 6,90 (m, 2H), 5,79 – 5,50 (m, 2H), 5,17 – 4,87 (m, 1H), 4,78 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 3,96 – 3,83 (m, 1H), 3,82 – 3,66 (m, 2H), 3,14 – 2,86 (m, 1H), 2,61 – 2,34 (m, 1H), 2,15 – 2,13 (m, 1H).

[0402] **47-1**: МС (*m/z*) 402,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,43 (td, J = 8,7, 6,4 Гц, 1H), 7,06 – 6,87 (m, 2H), 5,69 – 5,54 (m, 2H), 4,96 (dd, J = 18,1, 3,2 Гц, 1H), 4,79 (ddt, J = 9,1, 4,5, 2,1 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 3,88 (dd, J = 14,2, 1,7 Гц, 1H), 3,82 – 3,68 (m, 2H), 3,11 – 2,93 (m, 1H), 2,50 – 2,36 (m, 1H).

Пример 45: Получение (12S)-2-хлор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12R)-2-хлор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (48-1 и 48-2):



48-1



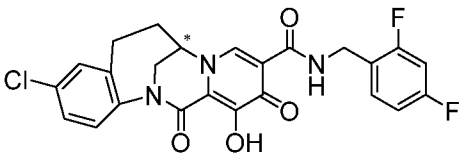
48-2

[0403] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **43-1** и **43-2** с использованием 7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она вместо 6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она.

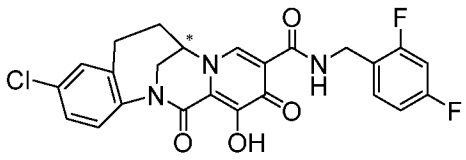
[0404] **48-1**: МС (*m/z*) 505,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 7,30 – 7,04 (m, 2H), 4,89 (td, J = 5,0, 2,4 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 2,95 – 2,64 (m, 2H), 2,40 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 1,98 (m, 1H).

[0405] **48-2**: МС (*m/z*) 504,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,59 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,76 (dd, J = 14,7, 2,0 Гц, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 9,9, 6,6 Гц, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,07 (d, J = 10,2 Гц, 2H).

Пример 46: Получение (12S)-2-хлор-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12R)-2-хлор-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (49-1 и 49-2):



49-1



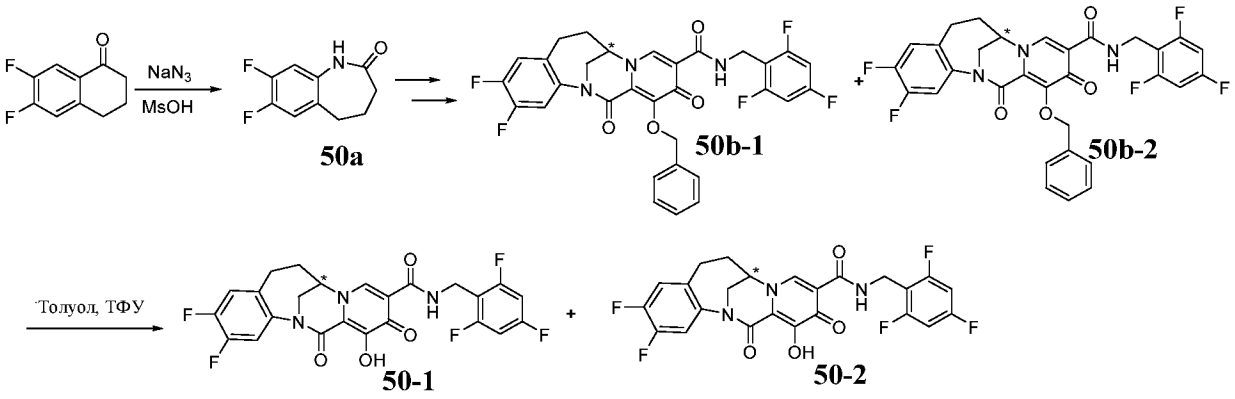
49-2

[0406] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **43-1** и **43-2** с использованием 7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она вместо 6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она и метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата.

[0407] **49-1**: МС (*m/z*) 487,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,35 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,55 – 7,33 (m, 4H), 7,29 – 7,18 (m, 1H), 7,12 – 6,97 (m, 1H), 4,97 – 4,83 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,8 Гц, 2H), 4,22 – 4,10 (m, 1H), 2,97 – 2,59 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

[0408] **49-2**: МС (*m/z*) 486,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,35 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 2H), 7,38 (d, J = 1,4 Гц, 2H), 7,26 (ddd, J = 10,5, 9,4, 2,6 Гц, 1H), 7,08 (tt, J = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 4,91 (dq, J = 5,0, 2,5 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,16 (dd, J = 14,8, 2,0 Гц, 1H), 3,82 – 3,69 (m, 1H), 2,86 (ddd, J = 16,8, 9,3, 3,1 Гц, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H).

Пример 47: Получение (12S)-2,3-дифтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12R)-2,3-дифтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (50-1 и 50-2):



Синтез 7,8-дифтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она (**50a**):

[0409] К раствору 6,7-дифтор-3,4-дигидронафталин-1 (2H)-она (1 г, 5,49 ммоль) в метансульфоновой кислоте (7 мл) тремя порциями добавляли азид натрия (428 мг, 6,59 ммоль) на ледяной бане в течение 15 мин. Через 30 мин добавляли воду (100 мл) и продукт осаждали из раствора. Твердое вещество промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения (**50A**). МС (*m/z*) 198 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,88 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 10,4, 8,4 Гц, 1H), 6,85 (dd, J = 10,5, 7,1 Гц, 1H), 2,75 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,36 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,22 (t, J = 7,3 Гц, 2H).

Синтез (12R)-7-(бензилокси)-2,3-дифтор-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12S)-7-(бензилокси)-2,3-дифтор-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (**50b-1** и **50b-2**):

[0410] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **43g-1** и **43g-2** с использованием 7,8-дифтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она (**50a**) вместо 6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она.

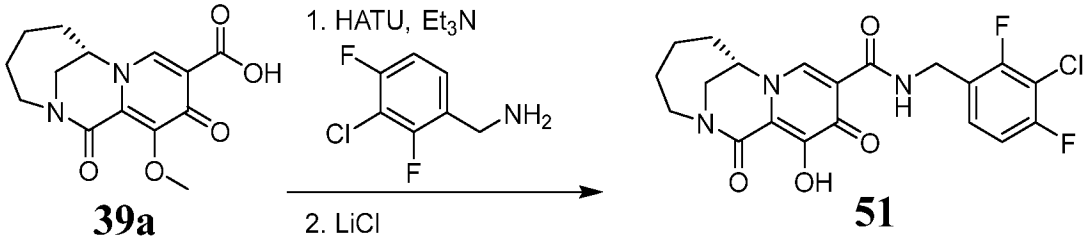
Синтез (12S)- 2,3-дифтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12R)-2,3-дифтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (**50-1** и **50-2**):

[0411] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **46-1** и **46-2** с использованием (12R)-7-(бензилокси)-2,3-дифтор-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида или (12S)-7-(бензилокси)-2,3-дифтор-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (**50b-1** или **50b-2**) вместо (S)- или (R)-3-(бензилокси)-1-(9-фтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[азепин-3-ил)-4-оксо-5 (2,4,6-трифторбензол)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (**46-1a** или **46-2a**).

[0412] **50-1**: МС (*m/z*) 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,31 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 2H), 7,40 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,22 (td, J = 9,9, 2,6 Гц, 1H), 7,05 (td, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 4,89 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,79 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,70 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,07 (d, J = 8,6 Гц, 1H).

[0413] **50-2**: МС (*m/z*) 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,31 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,48 (dt, J = 11,6, 8,5 Гц, 2H), 7,39 (dd, J = 8,7, 6,7 Гц, 1H), 7,22 (td, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,05 (td, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 2,79 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,75 – 2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,13 – 2,00 (m, 1H).

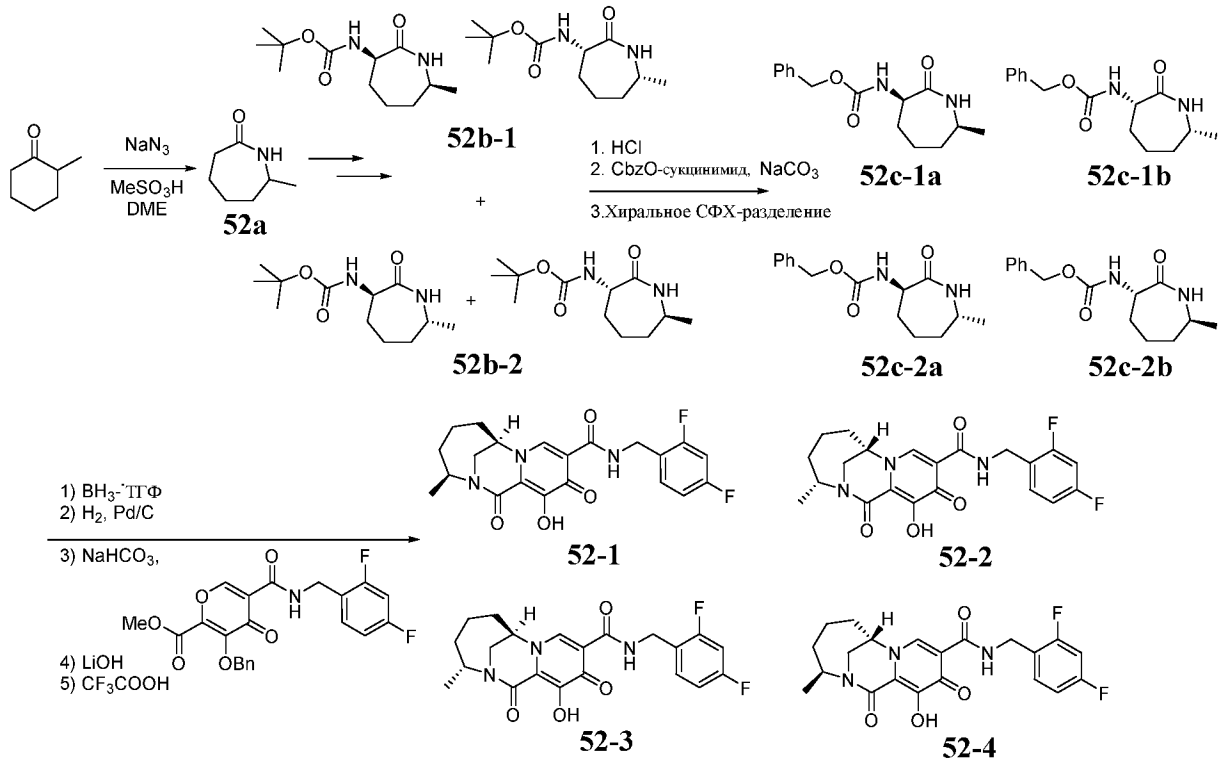
Пример 48: Получение (7S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (51):



[0414] К раствору (7S)-12-метокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоновой кислоты (**39a,** 100 мг, 0,31 ммоль), (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина (82 мг, 0,46 ммоль) и триэтиламина (0,128 мл, 0,924 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли HATU (152 мг, 0,400 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 15 мин, затем органический слой промывали 3 x 1 M HCl, 3 x 1 M NaOH и 1 x насыщенным водн. $NaHCO_3$. Органические части сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДМФА (1 мл) и добавляли хлорид лития (261 мг, 6,16 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 30 минут, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водным ТФУ, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (**51**). МС (*m/z*) 438,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37 (td, J = 8,4, 6,1 Гц, 1H), 7,09 (td, J =

8,7, 1,8 Гц, 1H), 4,73 – 4,53 (m, 3H), 4,24 (ddd, J = 13,3, 9,3, 7,3 Гц, 1H), 3,91 (dt, J = 14,7, 1,9 Гц, 1H), 3,60 (dd, J = 14,8, 1,8 Гц, 1H), 3,18 (ddd, J = 13,3, 7,2, 2,7 Гц, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 3H), 1,89 – 1,59 (m, 2H), 1,38 – 1,09 (m, 1H).

Пример 49: Получение (*3R,7S*)-*N*-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида, (*3S,7R*)-*N*-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида, (*3R,7R*)-*N*-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (*3S,7S*)- *N*-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (52-1, 52-2, 52-3 и 52-4):



Синтез 7-метилазепан-2-она (**52a**):

[0415] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным **50a**, используя 2-метилциклогексанон вместо 6,7-дифтор-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она. МС (*m/z*) 171,74 $[M+H-C_4H_8]^+$.

Синтез *трет*-бутил-((*син*)- и (*транс*)-7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамата (**52b-1** и **52b-2**)

[0416] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **43c** с использованием 7-метилазепан-2-она (**52a**) вместо 6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она. Диастереоизомеры **52b-1** и **52b-2** разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. **52b-1**: МС (m/z) 242,73 $[M+H]^+$; **52b-2**: МС (*m/z*) 242,73 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-((*3S,7R*)-, (*3R,7S*)-, (*3R,7R*)- и (*3S,7S*)-7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамата (**52c-1a, 52c-1b, 52c-2b** и **52c-2b**)

[0417] Суспензию *трет*-бутил-((*Z*)-*7-метил-2-оксоазепан-3-ил*)карбамата (**52b-1**, 480 мг, 1,981 ммоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре, при этом добавляли 4 н. HCl в диоксане (5 мл). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и сушили под вакуумом. Смесь полученного остатка, N-карбобензоксисукцинимида (598,3 мг, 2,401 ммоль) и карбоната натрия (743,9 мг, 7,019 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 мл) перемешивали при к.т. Через 18 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (~60 мл) и промывали водой (~10 мл) и солевым раствором (~50 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (~60 мл). Органические фракции промывали солевым раствором, объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетата в гексане с получением рацемического бензил-((*Z*)-7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамата. МС (*m/z*) 276,94 $[M+H]^+$.

[0418] Бензил-((*Z*)-7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамат разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии СФХ на колонке AZ-H с использованием этанол-трифторуксусной кислоты в качестве сорастворителя с получением бензил-((*3S,7R*)-7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамата и бензил-(*3R,7S*)-7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамата (**52c-1a** и **52c-1b**).

[0419] Бензил-((*3R,7R*)-7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамат и бензил-(*3S,7S*)- 7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамат (**52c-2a** и **52c-2b**) получали аналогичным образом из ((*E*)-7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамата (**52b-2**).

Синтез (*3S,7R*)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида, (*3R,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида, (*3R,7R*)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (3S ,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**52-1, 52-2, 52-3** и **52-4**).

[0420] Раствор бензил-(*3R,7S)*-7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамата (**52c-2b**, 244 мг, 0,883 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) перемешивали в ледяной бане, при этом добавляли комплекс 1М боран-ТГФ в ТГФ (7,1 мл, 7,1 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. Через 20 ч реакционную смесь перемешивали на ледяной бане, разбавляли этилацетатом (10 мл) и медленно добавляли метанол (7-8 мл). Через 5 мин смесь концентрировали до 3 мл, разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл) и водой. Водные фракции экстрагировали этилацетатом (30 мл), органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали.

[0421] Неочищенный амин растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли 10% палладий на угле (38,8 мг). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит, слой промывали этанолом и фильтрат концентрировали с получением неочищенного диамина.

[0422] Смесь метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата (385,8 мг, 0,846 ммоль), неочищенного диамина и бикарбоната натрия (171,5 мг, 2,042 ммоль) в воде (2 мл) и метанола (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем при 50 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, удаляя большую часть растворителя, разбавляли этилацетатом (40 мл) и солевым раствором (40 мл), и разделяли две фракции. Водный слой экстрагировали этилацетатом (40 мл) и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. К раствору остатка в метаноле (10 мл) добавляли 1 н. гидроксид лития (5 мл) и полученную смесь перемешивали в бане с температурой 50 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали 2 н. HCl (~ 2,5 мл), концентрировали для удаления метанола, и оставшийся водный остаток разбавляли водой, после чего проводили экстракцию этилацетатом (40 мл x 2). Органические экстракты промывали солевым раствором (x 1), объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-6% метанол в дихлорметане с получением (*3S,7R*)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида. МС (*m/z*) 508,20 $[M+H]^+$.

[0423] (*3S,7R*)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (238,4 мг, 0,470 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) и трифторуксусной кислоте (4 мл) и

перемешивали при кт в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 20-53% ацетонитрилом (0,1% трифторуксусная кислота) в воде (0,1% трифторуксусная кислота) с последующей лиофилизацией с получением (*3R,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**52-1**).

[0424] (*3S,7R*)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид, (*3R,7R*)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид и (*3S,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**52-2**, **52-3** и **52-4**) получали аналогичным образом из бензил-(*3R,7S*)-7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамата, бензил-(*3R,7R*)-7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамата и бензил-(*3S,7S*)-7-метил-2-оксоазепан-3-ил)карбамата (**52c-1b**, **52c-2b** и **52c-2b**), соответственно.

[0425] **52-1**: МС (*m/z*) 418,23 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d$_4$) δ 8,43 (s, 1H), 7,52 – 7,28 (m, 1H), 7,05 – 6,80 (m, 2H), 4,61 (s, 3H), 3,92 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 14,8, 2,6 Гц, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,64 (dd, J = 16,0, 7,9 Гц, 1H), 2,09 – 1,95 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 3H), 1,76 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,59 – 1,43 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d$_4$) δ -114,00 (q, J = 7,8 Гц), -116,90 (q, J = 8,8 Гц).

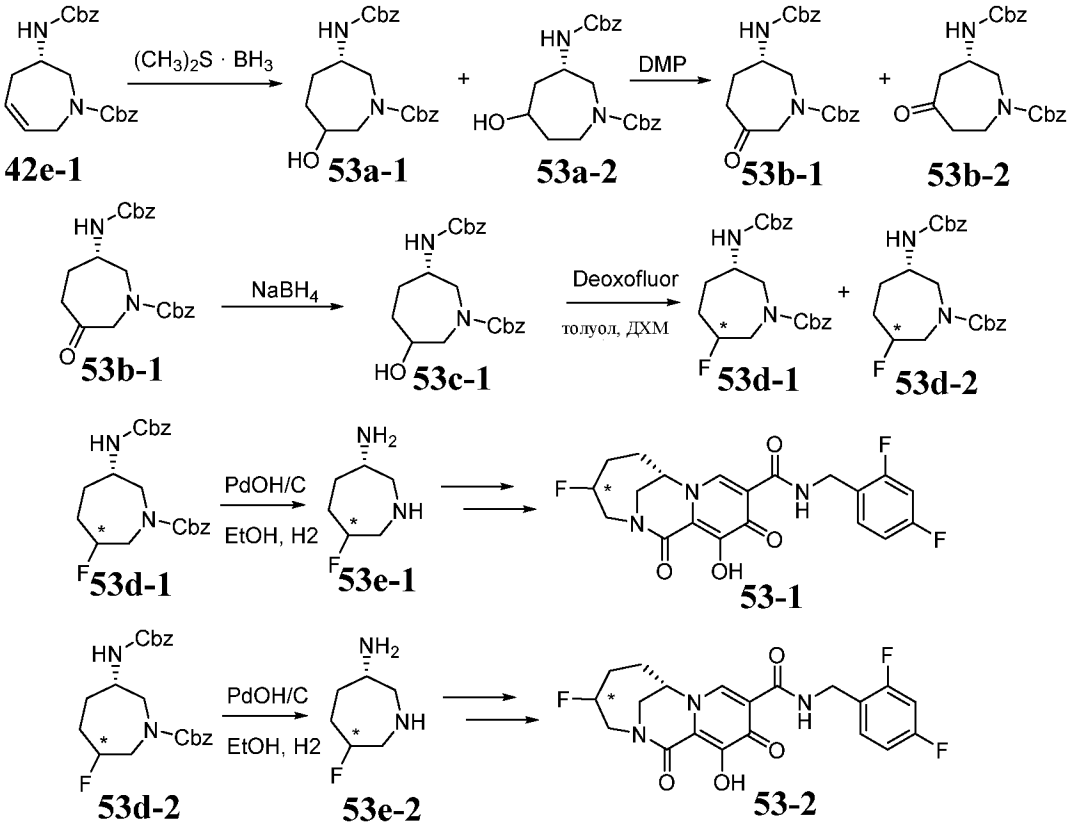
[0426] **52-2**: МС (*m/z*) 418,23 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d$_4$) δ 8,43 (s, 1H), 7,41 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 6,93 (q, J = 9,5, 9,1 Гц, 2H), 4,61 (s, 3H), 3,92 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 14,9, 2,6 Гц, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 16,1, 7,9 Гц, 1H), 2,03 (t, J =

7,4 Гц, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 3H), 1,76 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,52 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d_4) δ -113,99 (t, J = 7,9 Гц), -116,90 (q, J = 8,6 Гц).

[0427] **52-3**: МС (*m/z*) 418,24 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,5, 6,4 Гц, 1H), 7,03 – 6,83 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,57 (ddd, J = 13,3, 8,7, 5,4 Гц, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,15 (td, J = 15,9, 15,1, 8,0 Гц, 2H), 2,01 – 1,85 (m, 1H), 1,74 (ddt, J = 15,4, 7,7, 4,0 Гц, 1H), 1,52 (dt, J = 14,8, 11,1 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,23 – 1,07 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d_4) δ -78,26, -113,94 (ddd, J = 15,4, 8,7, 6,9 Гц), -116,87 (q, J = 8,4 Гц).

[0428] **52-4**: МС (*m/z*) 418,23 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 7,02 – 6,84 (m, 2H), 4,72 – 4,63 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60 – 4,52 (m, 1H), 3,75 (t, J = 1,6 Гц, 2H), 2,15 (td, J = 15,7, 14,9, 7,9 Гц, 2H), 1,93 (ddt, J = 18,8, 15,6, 4,3 Гц, 1H), 1,74 (ddt, J = 15,3, 7,7, 3,9 Гц, 1H), 1,51 (dt, J = 14,8, 11,1 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,22 – 1,04 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d_4) δ -78,28, -113,93 (ddd, J = 15,4, 8,5, 6,7 Гц), -116,86 (q, J = 8,4 Гц).

Пример 50A: Получение (*4R,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (*4S,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (53-1 и 53-2) (SDS1, диастереомер 1):



Синтез бензил-(3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-гидроксиазепан-1-карбоксилата и бензил-(3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-гидроксиазепан-1-карбоксилата (**53a-1** и **53a-2**):

[0429] К раствору бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (42e-1, 6,0 г, 15,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °C добавляли комплекс боран-диметилсульфид (4,5 мл, 47,3 ммоль). Раствор оставляли нагреваться до кт, перемешивали в течение ночи и гасили 2 М гидроксидом натрия (9,5 мл) и пероксидом водорода (2,7 мл, 78,9 ммоль) при 0 °C, перемешивая в течение 3 часов. Пероксид гасили тиосульфитом натрия. Реакционную смесь дважды экстрагировали EtOAc и органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанных в заголовке соединений (**53a-1** и **53a-2**) в виде смеси региоизомеров. МС (*m/z*) 399,4 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-оксоазепан-1-карбоксилата (53b-1) и бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-оксоазепан-1-карбоксилата (**53b-2**):

[0430] К раствору смеси бензил-(3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-гидроксиазепан-1-карбоксилата и бензил-(3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-гидроксиазепан-1-карбоксилата (**53a-1** и **53a-2**, 4,2 г, 10,6 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0 °C добавляли периодинан Десса-Мартина (5,4 г, 12,8 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным сульфитом натрия и дважды экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением **53b-1** в качестве ранее элюируемого изомера и **53b-2** в качестве более позднего. **53b-1**: МС (*m/z*) 397,3 $[M+H]^+$; **53b-2**: МС (*m/z*) 397,0 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-гидроксиазепан-1-карбоксилата (**53c-1**):

[0431] Раствор бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-оксоазепан-1-карбоксилата (**53b-1**, 400 мг, 1 ммоль) и $NaBH_4$ (76 мг, 2 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Его гасили насыщенным NH_4Cl и дважды экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**53c-1**), которое затем использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 399,3 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(*3S,6R*)- и (*3S,6S*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-фторазепан-1-карбоксилата (**53d-1** и **53d-2**):

[0432] К раствору бензил-(3S)-3-((((бензилокси)карбонил)амино)-6-фторазепан-1-карбоксилата (**53c-1**, 300 мг, 0,8 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0 °C в тефлоновой бутылке медленно добавляли Deoxofluor (50% в толуоле, 1,4 мл, 3,8 ммоль). Смесь оставляли

нагреваться до кт и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до 0 °C, гасили насыщенным бикарбонатом натрия и перемешивали в течение 15 минут, затем дважды экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом натрия и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанных в заголовке соединений, при этом стереохимия указана произвольно. **53d-1**: МС (*m/z*) 401,7 $[M+H]^+$; **53d-2**: МС (*m/z*) 401,7 $[M+H]^+$.

Синтез (*3S,6R*)-6-фторазепан-3-амина и (*3S,6S*)-6-фторазепан-3-амина (**53e-1** и **53e-2**):

[0433] К раствору (*3S,6R*)-6-фторазепан-3-амина или (*3S,6S*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-фторазепан-1-карбоксилата (**53d-1** или **53d-2**, 82 мг, 0,2 ммоль) в этаноле (8 мл) добавляли PdOH/C (28,8 мг, 0,04 ммоль). Смесь барботировали N_2 и добавляли H_2 из баллона. Перемешивали 2 часа, затем смесь фильтровали через Celite®. Смесь концентрировали с получением указанных в заголовке соединений (**53e-1 или 53e-2**), которые впоследствии использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 133,7 $[M+H]^+$.

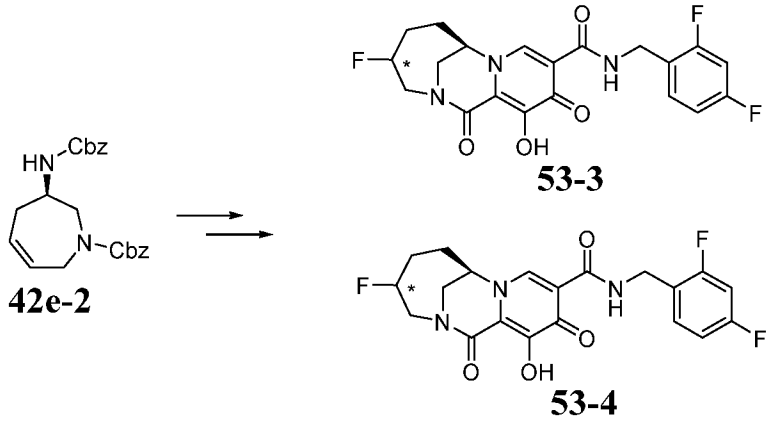
Синтез (*4R,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (*4S,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**53-1** и **53-2**):

[0434] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **44-1** и **44-2** с использованием (*3S,6R*)-6-фторазепан-3-амина и (*3S,6S*)-6-фторазепан-3-амина (**53e-1** и **53e-2**) вместо бензил-(R,Z)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4,7,8-тетрагидроазоцин-1(2H)-карбоксилата или бензил-(S,Z)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4,7,8-тетрагидроазоцин-1 (2H)-карбоксилата (**44a-2** и **44b-2**).

[0435] **53-1**: МС (*m/z*) 422,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 5,31 – 5,11 (m, 1H), 4,78 – 4,61 (m, 1H), 4,70 – 4,66 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H), 2,55 – 2,40 (m, 1H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 1H), 1,68 – 1,41 (m, 1H).

[0436] **53-2**: МС (*m/z*) 422,2 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,50 (t, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 6,88 – 6,75 (m, 2H), 5,13 – 4,91 (m, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,72 – 4,59 (m, 2H), 4,58 – 4,47 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,29 (ddd, 1H), 2,47 – 2,33 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H).

Пример 50b: Получение (*4S,7R*)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (*4R,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (53-3 и 53-4):

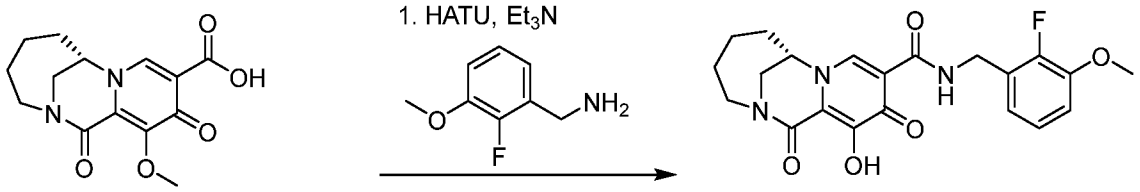


[0437] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **53-1** и **53-2**, используя бензил-(R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (**42e-2**) вместо бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**42e-1**).

[0438] **53-3**: МС (*m/z*) 422,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,37 (t, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 1H), 6,90 – 6,76 (m, 2H), 5,34 – 5,09 (m, 1H), 4,78 – 4,61 (m, 1H), 4,69 – 4,65 (m, 2H), 4,57 – 4,44 (m, 1H), 4,07 – 3,95 (m, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 2,48 (dddd, 1H), 2,31 (ddt, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,55 (dddd, 1H).

[0439] **53-4**: МС (*m/z*) 422,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,44 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,44 – 7,34 (м, 1H), 6,90 – 6,77 (м, 2H), 5,14 – 4,92 (м, 1H), 4,90 – 4,74 (м, 1H), 4,74 – 4,57 (м, 2H), 4,56 – 4,41 (м, 1H), 4,07 – 3,90 (м, 1H), 3,49 (дд, 1H), 3,29 (ддд, 1H), 2,46 – 2,32 (м, 1H), 2,32 – 2,15 (м, 1H), 2,15 – 1,80 (м, 2H).

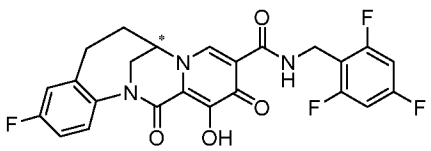
Пример 51: Получение (*7S*)-N-(2-фтор-3-метоксибензил)-12-метокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (54):



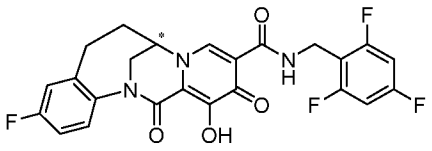
51a **54**

[0440] Указанное в заголовке соединение получали из (7S)-12-метокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоновой кислоты (**51a**) и (2-фтор-3-метоксифенил)метанамина в соответствии со способом, описанным для соединения **51**. МС (*m/z*) 416,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d $_3$) δ 10,19 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,11 (td, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,03 (td, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 4,67 – 4,57 (m, 3H), 4,25 (ddd, J = 13,3, 9,3, 7,4 Гц, 1H), 3,96 – 3,83 (m, 4H), 3,61 (dd, J = 14,8, 1,9 Гц, 1H), 3,18 (ddd, J = 13,3, 7,2, 2,7 Гц, 1H), 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,90 – 1,68 (m, 2H), 1,40 – 1,15 (m, 1H).

Пример 52: Получение (*12S*)-2-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (*12R*)-2-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (55-1 и 55-2):



55-1



55-2

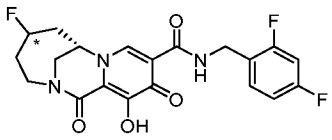
[0441] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **50-1** и **50-2** с использованием 7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо [b]азепин-2-она вместо 6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она.

[0442] **55-1**: МС (*m/z*) 470,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,32 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,38 (td, J = 9,7, 8,8, 6,2 Гц, 2H), 7,23 (ddd, J = 9,5, 7,1, 2,8 Гц, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 1H), 4,88 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 14,7, 2,0 Гц, 1H), 2,70 (dd, J = 14,7, 12,0 Гц, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H).

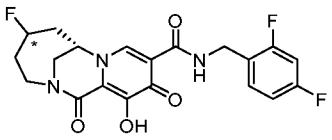
[0443] **55-2**: МС (*m/z*) 470 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,32 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 2H), 7,22 (ddt, J = 9,8, 5,9, 2,7 Гц, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 7,08 – 6,99 (m, 1H), 4,88 (t, J = 2,5 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 2,80 (ddd, J = 10,8, 8,3, 4,0 Гц, 1H), 2,75 – 2,66 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,10 (t, J = 6,8 Гц, 1H).

Пример 53A: (*5S,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-5-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид и

(*5R,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-5-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (56-1 и 56-2):



56-1



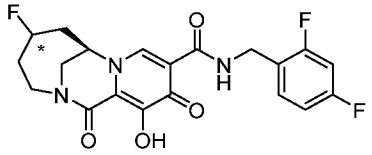
56-2

[0444] Указанные в заголовке соединения синтезировали способом, аналогичным способу **53-1** и **53-2**, используя бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-оксоазепан-1-карбоксилат (**53b-2**) вместо бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-оксоазепан-1-карбоксилата (**53b-1**) и разделяя стереоизомеры в виде бензилзащищенного спирта, а не до сочетания с амидом.

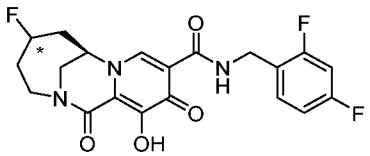
[0445] **56-1**: МС (*m/z*) 422,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,53 (t, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,43 – 7,32 (m, 1H), 6,88 – 6,71 (m, 2H), 5,26 – 4,99 (m, 1H), 4,73 – 4,59 (m, 3H), 4,51 (ddd, 1H), 4,10 – 3,96 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,27 (ddd, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 2H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,24 – 2,05 (m, 1H).

[0446] **56-2**: МС (*m/z*) 422,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,33 (t, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 5,02 – 4,84 (m, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 2H), 4,61 – 4,48 (m, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,26 – 3,08 (m, 1H), 2,90 – 2,72 (m, 1H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 1,94 (m, 2H).

Пример 53b: (*5S,7R*)-N-(2,4-дифторбензил)-5-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид и (*5R,7R*)-N-(2,4-дифторбензил)-5-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (56-3 и 56-4):



56-3



56-4

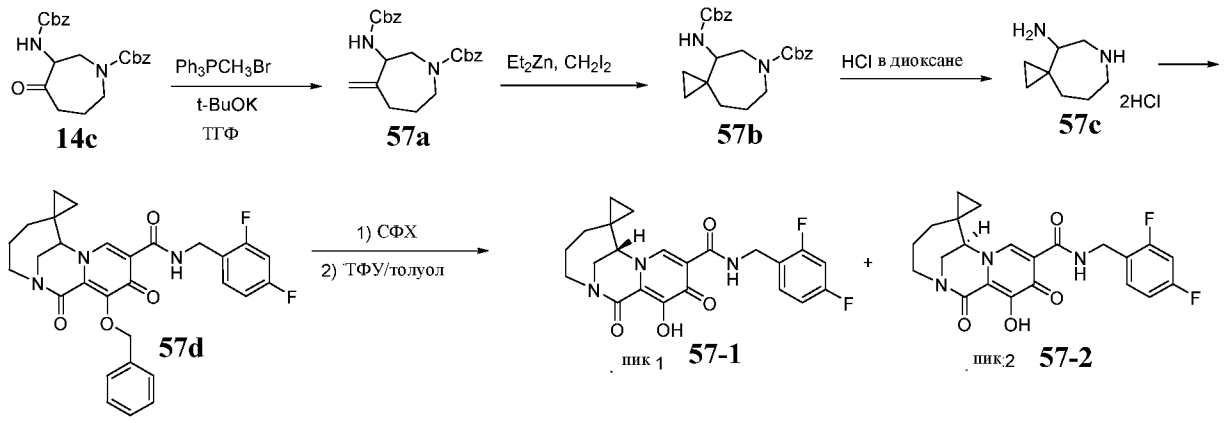
[0447] Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогично **56-1** и **56-2**, используя бензил-(R)-3-(((бензилокси)карбонил) амино)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (**42e-2**) вместо бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил) амино)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**42e-1**) и разделяя стереоизомеры в виде бензилзащищенного спирта, а не до сочетания с амидом.

[0448] **56-3**: МС (*m/z*) 422,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,54 (t, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 6,89 – 6,70 (m, 1H), 5,13 (dt, 1H), 4,76 – 4,62 (m, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,04 (d, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,27 (ddd, 1H), 2,60 – 2,43 (m, 2H), 2,42 – 2,26 (m, 1H), 2,25 – 1,97 (m, 1H).

[0449] **56-4**: МС (*m/z*) 422,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 1H), 6,90 – 6,76 (m, 2H), 5,08 – 4,87 (m, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,19 (dt, 1H), 2,90 – 2,72 (m, 1H), 2,40 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 2,13 – 1,87 (m, 1H).

Пример 54: Получение (7'S)-N-(2,4-дифторбензил)-12'-гидрокси-1',11'-диоксо-1',4',5',11'-тетрагидро-3'H,7'H-спиро[циклопропан-1,6'-[2,7]метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин]-10'-карбоксамида и (7'R)-N-(2,4-дифторбензил)-12'-гидрокси-1',11'-

диоксо-1',4',5',11'-тетрагидро-3'H,7'H-спиро[циклопропан-1,6'-[2,7]метанопиридо[1,2-а][1,4]диазонин]-10'-карбоксамида (57-1 и 57-2):



Синтез бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метиленазепан-1-карбоксилата (**57a**):

[0450] К суспензии бромида метилтрифенилфосфония (1,44 г, 4,04 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) в ледяной водяной бане добавляли трет-бутоксид калия (368 мг, 3,28 ммоль) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 0 °C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли раствор бензил-3-(бензилоксикарбониламино)-4-оксо-азепан-1-карбоксилата (**14c**, 400 мг, 1,01 ммоль) в ТГФ (8 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч и добавляли солевой раствор для гашения реакции. Его экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане с получением указанного в заголовке продукта (**57a**). МС (*m/z*) 395,66 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-азаспиро[2.6]нонан-6-карбоксилата (**57b**):

[0451] В колбу загружали раствор CH_2I_2 (1,97 г, 7,35 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) в атмосфере аргона при 0 °C. Добавляли раствор диэтилцинка (5,88 мл, 5,88 ммоль,

1,0 М в гексане). Смесь перемешивали в течение 15 мин, и добавляли раствор бензил-3-(бензилоксикарбониламино)-4-метилен-азепан-1-карбоксилата (**57A**, 290 мг, 0,735 ммоль) в толуоле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, затем гасили водным насыщенным NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане с получением указанного в заголовке продукта (**57b**). МС (*m/z*) 409,89 $[M+H]^+$.

Синтез 6-азаспиро[2.6]нонан-4-амина;дигидрохлорида (**57C**):

[0452] Бензил-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-азаспиро[2.6]нонан-6-карбоксилат (**57b**, 95 мг, 0,233 ммоль) вносили в герметичный сосуд вместимостью 40 мл для работы под давлением. К ней добавляли 5 мл HCl в диоксане (4 М). Реакционную смесь нагревали до 95 °С в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли с получением указанного в заголовке продукта (**57c**). МС (*m/z*) 141,15 $[M+H]^+$.

Синтез 12'-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1',11'-диоксо-1',4',5',11'-тетрагидро-3'H,7'H-спиро[циклопропан-1,6'-[2,7]метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонина]-10'-карбоксамида (**57d**):

[0453] Указанный в заголовке продукт получали способом, аналогичным **28a**, используя 6-азаспиро[2.6]нонан-4-амина дигидрохлорид (**57c**) вместо 1,4-оксазепан-6-амина. МС (*m/z*) 520,20 $[M+H]^+$.

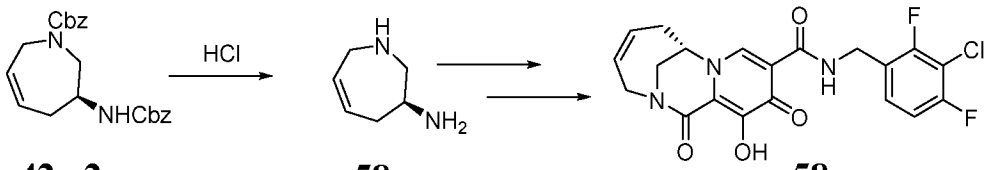
Синтез (7'S)-N-(2,4-дифторбензил)-12'-гидрокси-1',11'-диоксо-1',4',5',11'-тетрагидро-3'H,7'H-спиро[циклопропан-1,6'-[2,7]метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин]-10'-карбоксамида и (7'R)-N-(2,4-дифторбензил)-12'-гидрокси-1',11'-диоксо-1',4',5',11'-тетрагидро-3 'H,7'H-спиро[циклопропан-1,6'-[2,7]метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонина]-10'-карбоксамида (**57-1** и **57-2**):

[0454] 12'-(Бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1',11'-диоксо-1',4',5',11'-тетрагидро-3'H,7'H-спиро[циклопропан-1,6'-[2,7]метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин]-10'-карбоксамид (**57d**) разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии СФХ на колонке OD-H с использованием MeOH в качестве сорастворителя. Отделенные энантиомеры растворяли в 1 мл толуола и 1 мл ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакции концентрировали и очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, элюируя с помощью ACN/вода (0,1% ТФУ) с получением указанных в заголовке соединений.

[0455] **57-1**: МС (*m/z*) 430,24 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,07 (tdd, J = 8,6, 2,6, 1,0 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,22 (dt, J = 13,2, 8,9 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 14,6, 2,7 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 14,6, 1,8 Гц, 1H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 0,77 (qt, J = 10,6, 5,8 Гц, 3H), 0,55 - 0,39 (m, 2H).

[0456] **57-2**: МС (*m/z*) 430,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,84 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,07 (tdd, J = 8,6, 2,6, 1,1 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,22 (dt, J = 13,2, 8,8 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 14,5, 2,7 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 14,5, 1,8 Гц, 1H), 3,18 (ddd, J = 13,1, 6,8, 2,5 Гц, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 2H), 1,49 – 1,38 (m, 1H), 0,80 – 0,70 (m, 3H), 0,52 – 0,39 (m, 2H).

Пример 55: Получение (7S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (58):



42e-2 **58a** **58**

Синтез (S)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-3-амина (**58a**):

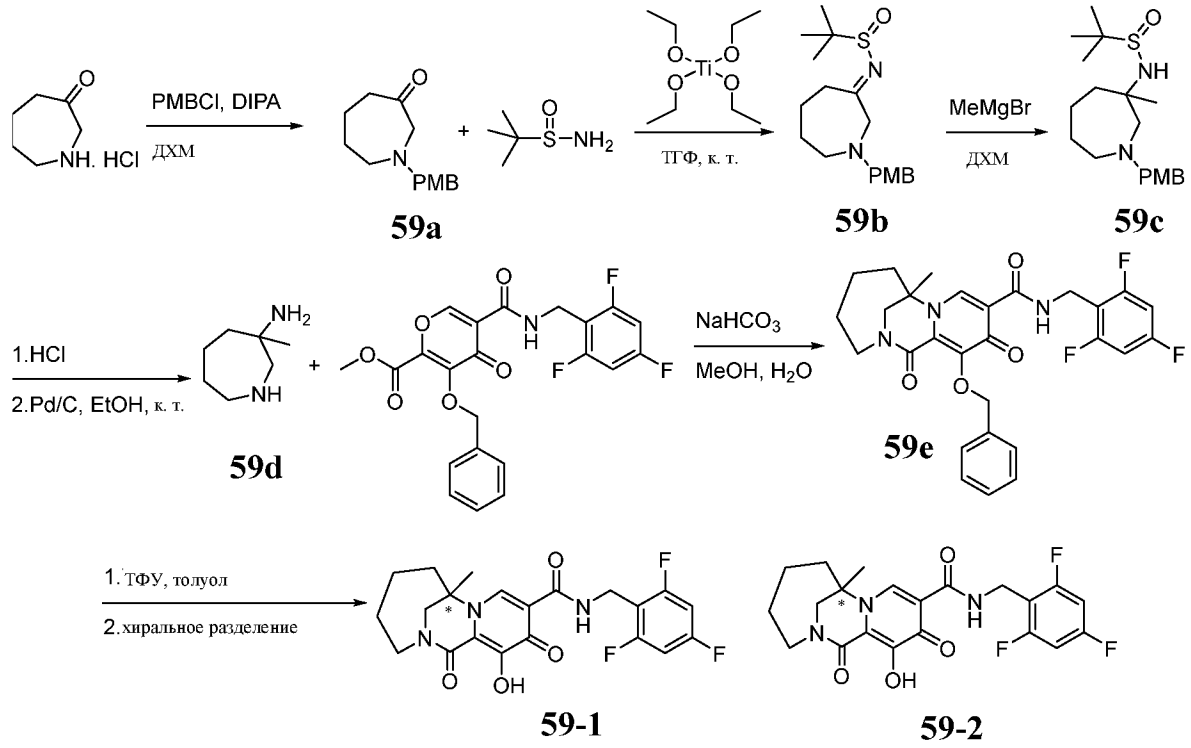
[0457] Бензил-(S)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (**42e-2**, 648 мг, 1,70 ммоль) растворяли в HCl в диоксане (4 M, 8,5 мл) в сосуде под давлением. Смесь перемешивали при 95 °C в течение 3 часов, охлаждали до кт, разбавляли диэтиловым эфиром (17 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Осадок собирали фильтрованием и промывали дополнительным эфиром с получением указанного в заголовке соединения (**58a**), которое впоследствии использовали без дополнительной очистки.

Синтез (7S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**58**):

[0458] Указанное в заголовке соединение получали аналогично **51** с использованием (S)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-3-амина (**58a**) вместо (3S)-азепан-3-амина. МС (*m/z*) 436,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,42 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,58 – 7,25 (m, 1H), 7,10 (td, J = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 5,70 – 5,43 (m, 2H), 5,10 – 4,83 (m, 1H), 4,79 (ddt, J = 8,9, 4,4, 2,2 Гц, 1H), 4,63 (dd, J = 6,0, 1,4 Гц, 2H), 3,88 (dd, J = 14,3, 1,8 Гц, 1H), 3,82 – 3,61 (m, 2H), 3,22 – 2,94 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 1H).

Пример 56: Получение (7S)-12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7R)-12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-

1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (59-1 и 59-2):



Синтез 1-(4-метоксибензил)азепан-3-она (**59a**):

[0459] PMB-Cl (0,653 г, 4,17 ммоль) с последующим добавлением DIPA (1,18 мл, 6,95 ммоль) к суспензии гидрохлорида азепан-3-она (0,52 г, 3,48 ммоль) в ДХМ (5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (**59a**). МС (*m/z*) 234,2 $[M+H]^+$.

Синтез N-(1-(4-метоксибензил)азепан-3-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**59b**):

[0460] К раствору 1-(4-метоксибензил)азепан-3-она (**59a**, 0,809 г, 3,47 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (0,504 г, 4,16 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли этоксид титана (IV) (1,46 мл, 6,98 ммоль) при комнатной температуре и полученный раствор

перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и гасили водн. $NaHCO_3$ (5 мл). Затем добавляли целит, отфильтровывали твердое вещество и фильтрационный осадок промывали этилацетатом (10 мл x 2). Объединенный растворитель концентрировали под вакуумом и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением EtOAc/гексанов с получением указанного в заголовке соединения (**59b**). МС (*m/z*) 337,2 $[M+H]^+$.

Синтез N-(1-(4-метоксибензил)-3-метилазепан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**59C**):

[0461] 3 М MeMgBr (0,91 мл) добавляли по каплям к раствору N-(1-(4-метоксибензил) азепан-3-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**59b**, 0,23 г, 0,68 ммоль) в ДХМ при -78 °С, затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным солевым раствором, NH_4Cl и солевым раствором. Смесь сушили над $MgSO_4$ и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенное вещество очищали с помощью колонки с силикагелем с этилацетатом/гексаном с получением указанного в заголовке соединения (**59C**). МС (*m/z*) 353,2 $[M+H]^+$.

Синтез 3-метилазепан-3-амина (**59D**):

[0462] 4 М HCl (1 мл) в диоксане добавляли к раствору N-(1-(4-метоксибензил)-3-метилазепан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (**59c**, 0,05 г, 0,142 ммоль) в ДХМ (2 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, неочищенное вещество растворяли в EtOH (5 мл) и добавляли палладий на угле 10 масс.% загрузки (из расчета на сухое вещество), порошок углерода матрицы, влажную подложку (15 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч под N_2 для удаления следового количества S,

содержащего побочный продукт, и затем отфильтровывали черное твердое вещество. Палладий при загрузке 10 масс. % углерода (в пересчете на сухое вещество), порошок матричного углерода, влажную подложку (15 мг) добавляли к раствору и продували H_2 (3X). Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 2 ч. Черное твердое вещество отфильтровывали и растворитель удаляли под вакуумом. Полученный остаток использовали непосредственно для следующей стадии. МС (*m/z*) 129,2 $[M+H]^+$.

Синтез 12-(бензилокси)-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**59e**):

[0463] К смеси 3-метилазепан-3-амина (**59d**, 0,013 г, 0,1 ммоль) и бикарбоната натрия (45,07 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли метил-3-бензилокси-4-оксо-5- [(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиран-2-карбоксилат (30 мг, 0,07 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали H_2O и солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (**59e**). МС (*m/z*) 526,2 $[M+H]^+$.

Синтез (7S)-12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7R)-12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**59-1** и **59-2**):

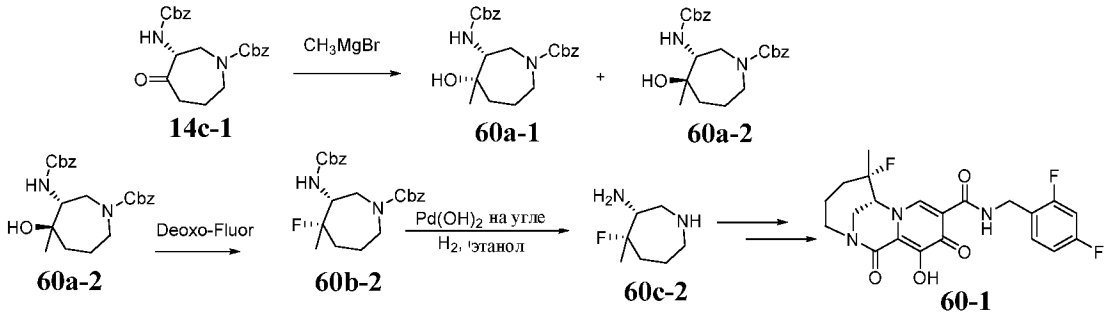
[0464] 12-(Бензилокси)-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**59e**, 0,03 г, 0,06 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл) и добавляли ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли под

вакуумом и остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением рацемической смеси. Смесь разделяли на ее энантиомеры с помощью препаративной хроматографии СФХ на колонке IA с использованием метанола в качестве сорастворителя для получения указанных в заголовке соединений (**59-1** и **59-2**).

[0465] **59-1**: МС (*m/z*) 436,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d$_4$) 8,57 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,15 – 1,22 (m, 9H).

[0466] **59-2**: МС (*m/z*) 436,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d$_4$) 8,57 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,15 – 1,25 (m, 9H).

Пример 57A: Получение (6S,7R)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (60-1):



Синтез бензил-(3R,4S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидрокси-4-метилазепан-1-карбоксилата (**60a-1**) и бензил-(3R,4R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидрокси-4-метилазепан-1-карбоксилата (**60a-2**):

[0467] В колбу добавляли метилированный реактив Гриньяра (3 М в Et_2O, 1,02 мл, 3,05 ммоль) при 0 °C. Медленно добавляли раствор бензил-(R)-3-

(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазепан-1-карбоксилата (**14c-1**, 302 мг, 0,76 ммоль) в 3 мл ТГФ, реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Затем ее гасили NH_4Cl (насыщенным водным раствором) и экстрагировали в этилацетате. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане с получением указанных в заголовке соединений (**60a-1** и **60a-2**), где стереохимия указано произвольно. МС (*m/z*) 413,24 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(3R,4S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фтор-4-метилазепан-1-карбоксилата (**60b-2**):

[0468] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным **13a**, используя бензил-(3R,4R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидрокси-4-метилазепан-1-карбоксилат (60a-2) вместо 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**12a**). МС (*m/z*) 415,78 $[M+H]^+$. Структура подтверждена рентгеновской кристаллографией.

Синтез (3R,4S)-4-фтор-4-метилазепан-3-амина (**60c-2**):

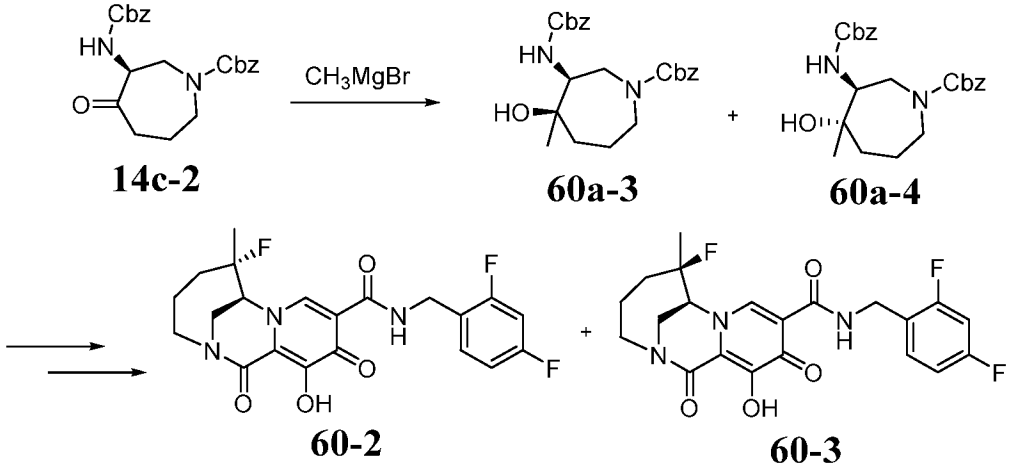
[0469] Бензил-(3R,4S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фтор-4-метилазепан-1-карбоксилат (**60b-2**, 110 мг, 0,265 ммоль) растворяли в 20 мл абсолютного этанола и барботировали в атмосфере аргона. Добавляли гидроксид палладия на углероде (37,3 мг, 0,05 ммоль, 20% масс. Pd) и смесь барботировали в атмосфере водорода (1 атм, баллон). Смесь энергично перемешивали в течение 1 дня и барботировали в атмосфере аргона. Его фильтровали через слой Celite®. Осадок на фильтре промывали абсолютным этанолом и

фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**60C-2**). МС (m/z) 147,23 $[M+H]^+$.

Синтез (6S,7R)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**60-1**):

[0470] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **28**, используя (3R,4S)-4-фтор-4-метилазепан-3-амин (**60c-2**) вместо 1,4-оксазепан-6-амина. МС (*m/z*) 436,18 $[M+H]^+$.^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 10,34 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,07 (td, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,19 (dt, J = 13,2, 8,4 Гц, 1H), 3,96 (ddd, J = 15,4, 6,3, 3,0 Гц, 1H), 3,75 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 1,95 – 1,68 (m, 3H), 1,63 (d, J = 23,8 Гц, 3H), 1,39 (td, J = 13,8, 13,8, 12,7, 12,2 Гц, 1H).

Пример 57b: Получение (*6S,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (*6R,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (60-2 и 60-3):



Синтез бензил-(*3S,4R*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидрокси-4-метилазепан-1-карбоксилата и бензил-(*3S,4S*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидрокси-4-метилазепан-1-карбоксилата (**60a-3** и **60a-4**):

[0471] Указанные в заголовке соединения получали способом, аналогичным бензил-(*3R,4S*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидрокси-4-метилазепан-1-карбоксилату (**60a-1**), используя бензил-(*S*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазепан-1-карбоксилат (**14c-2**) вместо бензил-(*R*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазепан-1-карбоксилата (**14c-1**). МС (*m/z*) 415,52 $[M+H]^+$.

Синтез (*6S,7S*)- и (*6R,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**60-2** и **60-3**):

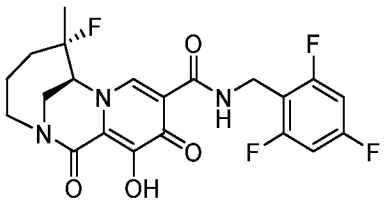
[0472] Указанные в заголовке соединения получали способом, аналогичным **60-1**, используя бензил-(*3S,4R*) 3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидрокси-4-метилазепан-1-карбоксилат или бензил-(*3S,4S*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидрокси-4-метилазепан-1-карбоксилат (**60a-3** или **60a-4**) вместо бензил-(3R,4R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидрокси-4-метилазепан-1-карбоксилата (**60a-2**).

[0473] **60-2**: МС (*m/z*) 436,16 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 10,34 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 7,26 (td, J = 9,9, 2,6 Гц, 1H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 4,81 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,16 (q, J = 11,3 Гц, 1H), 3,92 (dd, J = 15,3, 2,5 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,16 (dd, J = 12,9, 7,7 Гц, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 14,9, 7,1 Гц, 1H), 1,74 (dd, J = 15,0, 7,6 Гц, 1H), 1,50 – 1,21 (m, 4H).

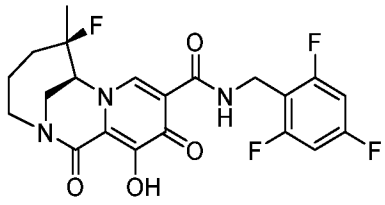
[0474] **60-3**: МС (*m/z*) 436,17 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,68 (s, 1H), 10,34 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,41 (td, J = 8,6, 6,6 Гц, 1H), 7,26 (ddd, J =

10,6, 9,4, 2,6 Гц, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,19 (dt, J = 13,1, 8,4 Гц, 1H), 3,96 (ddd, J = 15,3, 6,3, 3,0 Гц, 1H), 3,75 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,16 – 3,05 (m, 1H), 2,00 – 1,68 (m, 3H), 1,63 (d, J = 23,8 Гц, 3H), 1,49 – 1,26 (m, 1H).

Пример 58: Получение (*6S,7S*)-6-фтор-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (*6R,7S*)-6-фтор-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (61-1 и 61-2):



61-1



61-2

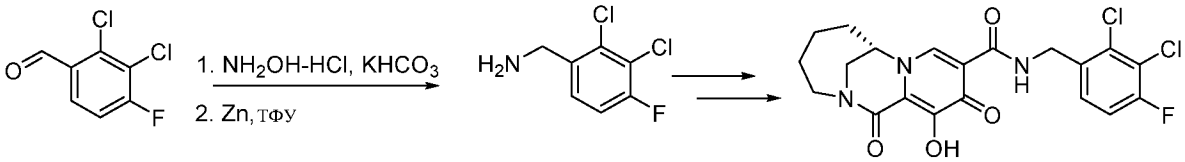
[0475] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **60-2** и **60-3** с использованием метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата.

[0476] **61-1**: МС (*m/z*) 454,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 10,36 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,79 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,22 – 4,09 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 15,0, 2,5 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,15 (dd, J = 13,0, 7,7 Гц, 1H), 2,10 (q, J = 11,4 Гц, 1H), 1,91 (dt, J = 15,6, 6,5 Гц, 1H), 1,73 (dt, J = 14,3, 6,6 Гц, 1H), 1,44 – 1,23 (m, 4H).

[0477] **61-2**: МС (*m/z*) 454,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,63 (s, 1H), 10,36 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,41 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,18 (dt, J = 13,2, 8,4 Гц, 1H), 3,94 (ddd, J = 15,3, 6,2, 3,0 Гц, 1H), 3,74 (d, J =

15,4 Гц, 1H), 3,10 (td, J = 8,3, 3,8 Гц, 1H), 1,84 (ddt, J = 33,9, 13,2, 7,2 Гц, 3H), 1,62 (d, J = 23,8 Гц, 3H), 1,38 (t, J = 15,3 Гц, 1H), 1,38 (t, J = 15,3 Гц, 1H).

Пример 59: Получение (7S)-N-(2,3-дихлор-4-фторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-*a*][1,4]диазонин-10-карбоксамида (62):



62a **62**

Синтез (2,3-дихлор-4-фторфенил)метанамина (**62a**)

[0478] Получали раствор NH_2OH-HCl (6,95 г, 0,1 моль) и $KHCO_3$ (5 г, 0,05 моль) в 250 мл воды. 5,2 мл раствора медленно добавляли к 2,3-дихлор-4-фторбензальдегиду (1 г, 5 ммоль) в этаноле (20 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин, добавляли равный объем воды (20 мл) и отфильтровывали твердое вещество. Супернатант сушили с получением оксима (Z)-2,3-дихлор-4-фторбензальдегида, который использовали в следующей реакции. МС (*m/z*) 208,1 $[M+H]^+$.

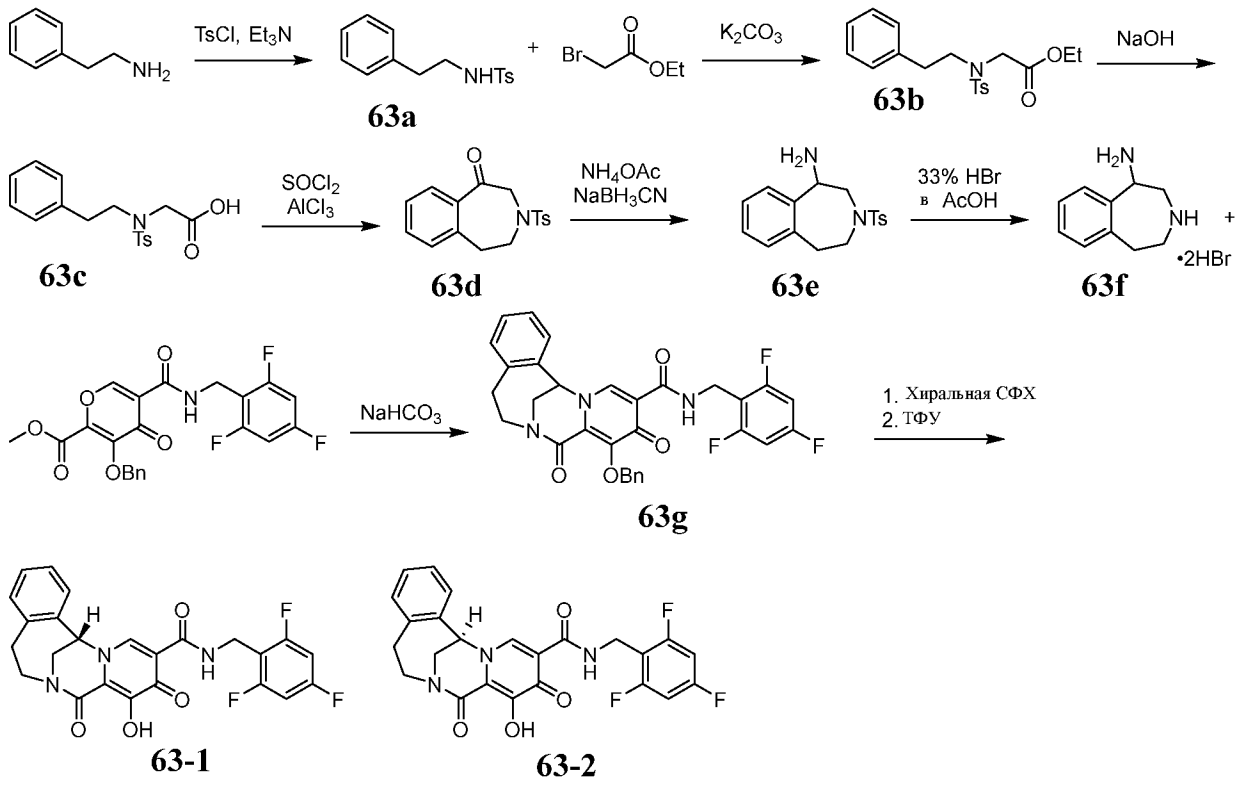
[0479] Порошок цинка (1,3 г, 19,2 ммоль) добавляли к раствору (Z)-2,3-дихлор-4-фторбензальдегида оксима (1 г, 4,8 ммоль) в воде (1 мл) и ТФУ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов. Твердые вещества отфильтровывали и супернатант разбавляли EtOAc, а потом нас. $NaHCO_3$ до основного состояния. Смесь дважды экстрагировали EtOAc, затем органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**62a**), которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 194,0

$[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 3,97 (s, 1H), 1,59 (s, 2H).

Синтез (7S)-N-(2,3-дихлор-4-фторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-*a*][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**62**)

[0480] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **51** с использованием (2,3-дихлор-4-фторфенил)метанамина (**62a**) вместо (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина. МС (*m/z*) 454,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) *δ* 10,72 – 10,57 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,82 – 4,61 (m, 2H), 4,51 – 4,35 (m, 2H), 4,07 – 3,90 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,18 (ddd, 1H), 2,22 – 1,95 (m, 3H), 1,94 – 1,75 (m, 2H), 1,45 – 1,33 (m, 1H).

Пример 60: Получение (13S)-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида и (13R)-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (63-1 и 63-2):



Синтез 4-метил-N-фенетилбензолсульфонамида (**63a**):

[0481] К перемешиваемому раствору 2-фенилэтан-1-амина (14,55 г, 120 ммоль) и Et_3N (33 мл, 237 ммоль) в ДХМ (120 мл) в атмосфере аргона при 0 °C, по частям добавляли *п* -толуолсульфонилхлорид (23,3 г, 122,2 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 30 °C в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и органический слой разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (2x) и концентрировали объединенные органические экстракты. Остаток сушили под вакуумом и растворяли в ДХМ (300 мл), промывали водн. HCl (0,5 М, 100 мл), солевой раствор (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**63A**), которое дополнительно использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 276,3 $[M+H]^+$.

Синтез этил-N-фенэтил-N-тозилглицината (**63b**):

[0482] К перемешиваемому раствору 4-метил-N-фенилбензолсульфонамида (**63a**, 33,8 г, 120 ммоль) в ацетоне (360 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли K_2CO_3 (49,8 г, 360 ммоль) и этил-2-бромацетат (15,3 мл, 138 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 75 °C в течение 18 часов. Охлажденную реакционную смесь концентрировали. Остаток суспендировали в воде (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**63b**), которое дополнительно использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 362,3 $[M+H]^+$.

Синтез N-фенил-N-тозилглицина (**63c**):

[0483] К перемешиваемой смеси этил-N-фенэтил-N-тозилглицината (**63b**, 47,1 г, 120 ммоль) в $EtOH/H_2O$ (120 мл/200 мл) при комнатной температуре добавляли NaOH (12,0 г, 300 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 50 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления большей части EtOH, охлаждали до 0 °C и концентрировали. По каплям добавляли HCl (30 мл). Твердый осадок собирали фильтрованием, промывали водой (100 мл) и петролейным эфиром (100 мл), растворяли в EtOAc (500 мл), промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**63C**), которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 334,2 $[M+H]^+$.

Синтез 3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-она (**63d**):

[0484] К перемешиваемому раствору N-фенил-N-тозилглицина (**63C**, 41,3 г, 120 ммоль) в ДХМ (300 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли $SOCl_2$ (43 мл, 593 ммоль) и ДМФА (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере

аргона при 40 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и затем сушили в высоком вакууме в течение 30 минут. Остаток растворяли в сухом ДХМ (400 мл) под аргоном и охлаждали до -20 °С. $AlCl_3$ (56 г, 420 ммоль) добавляли порциями. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем при 30 ° С в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь выливали в водн. HCl (6 М, 200 мл), который был охлажден до -20 °С. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (200 мл, 2х) и объединенные органические экстракты промывали водн. HCl (1 М, 200 мл), солевой раствор (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (20-50% EtOAc/ПЭ, затем 50% EtOAc/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (**63d**). МС (*m/z*) 316,3 $[M+H]^+$.

Синтез 3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[d]азепин-1-она (**63e**):

[0485] К перемешиваемой суспензии 3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[d]азепин-1-она (**63d**, 20,0 г, 63,4 ммоль) в *i*-PrOH (630 мл) в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли NH_4OAc (98 г, 1271 ммоль). Затем порциями добавляли $NaBH_3CN$ (19,95 г, 317,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 85 °С в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь гасили водой (300 мл) с последующим добавлением водного NaOH (2 М, 100 мл). Суспензию концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части *i*-PrOH. Полученную суспензию разбавляли ДХМ (200 мл), фильтровали и фильтрационный осадок промывали ДХМ (100 мл). Осадок на фильтре растворяли в МеОН (200 мл) и по каплям добавляли водн. HCl (3 М, 100 мл) при перемешивании при комнатной температуре. После добавления полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли МеОН (100 мл) с последующим добавлением водного NaOH (2 М) до достижения pH 11. Полученную смесь концентрировали для удаления МеОН, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали

ДХМ (300 мл, 2х). Объединенные органические экстракты фильтровали через слой безводного Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 317,3 $[M+H]^+$.

Синтез 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[d]азепин-1-амина дигидробромида (**63f**):

[0486] Смесь 3-тозил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо [d]азепин-1-амина (**63e**, 11,55 г, 36,5 ммоль) и HBr (33 масс.% в AcOH) (110 мл) перемешивали в атмосфере аргона при 75 °С в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли EtOAc (1 л), перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc (100 мл), собирали и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (**63f**), которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 163,5 $[M+H]^+$.

Синтез 4-(бензилокси)-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7Н-6,13-метанобензо[г]пиридо[1,2-а][1,4]диазонин-2-карбоксамида(**63g**):

[0487] К суспензии метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4Н-пиран-2-карбоксилата (0,20 г, 0,45 ммоль) и 2,3,4,5-тетрагидро-1Н-бензо[d]азепин-1-амина дигидробромида (**63f**, 0,145 г, 0,45 ммоль) в 6:1 MeOH/H_2O (14 мл) добавляли $NaHCO_3$ (0,376 г, 4,47 ммоль). Суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и повторно растворяли в EtOAc и H_2O. Органическую фазу разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (25-100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (**63g**). МС (*m/z*) 560,07 $[M+H]^+$.

Синтез (13S)-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7Н-6,13-метанобензо [g]пиридо[1,2-а][1,4]диазонин-2-карбоксамида и (13R)-4-гидрокси-3,5-

диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**63-1** и **63-2**):

[0488] 4-(Бензилокси)-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамид (**63g**) разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной СФХ на колонке OD-H с использованием 50% EtOH в качестве сорастворителя с получением (13S)-4-(бензилокси)-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида в качестве первого элюирующего пика и (13R)-4-(бензилокси)-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида в качестве второго элюирующего пика.

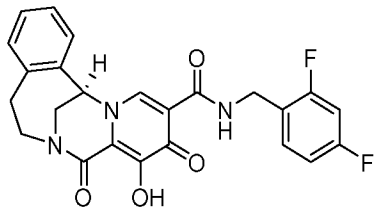
[0489] Отделенные энантиомеры растворяли в толуоле/ТФУ 1:1 (4 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при кт в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 5-100% ацетонитрилом (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 30 минут с получением указанных в заголовке соединений (**63-1** и **63-2**).

[0490] **63-1**: МС (*m/z*) 470,16 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,39 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,37 – 7,12 (m, 6H), 6,02 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,45 (dd, *J* = 15,0, 2,7 Гц, 1H), 4,28 (td, *J* = 12,6, 5,5 Гц, 1H), 4,00 (d, *J* = 14,7 Гц, 1H), 3,61 (td, *J* = 14,1, 13,2, 7,4 Гц, 1H), 3,42 (dd, *J* = 12,6, 7,2 Гц, 1H), 2,83 (dd, *J* = 15,3, 5,5 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,25 (tt, *J* = 9,4, 6,2 Гц), -112,54 (p, *J* = 7,2 Гц).

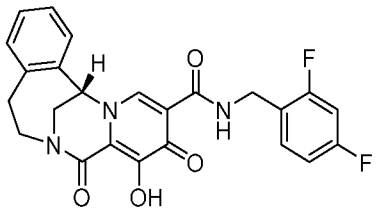
[0491] **63-2**: МС (*m/z*) 470,13 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,39 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,38 – 7,14 (m, 6H), 6,02 (s, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,45 (dd, *J* = 15,0, 2,7 Гц, 1H), 4,28 (td, *J* = 12,6, 5,5 Гц, 1H), 4,00 (d, *J* = 13,9 Гц, 1H), 3,61 (td, *J* = 14,0,

13,2, 7,3 Гц, 1H), 3,42 (dd, *J* = 12,7, 7,2 Гц, 1H), 2,83 (dd, *J* = 15,3, 5,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,25 (tt, *J* = 9,1, 6,3 Гц), -112,54 (t, *J* = 7,4 Гц).

Пример 61: Получение (13R)-N-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-3,5-диоксо-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида и (13S)-N-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-3,5-диоксо-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (64-1 и 64-2):



64-1



64-2

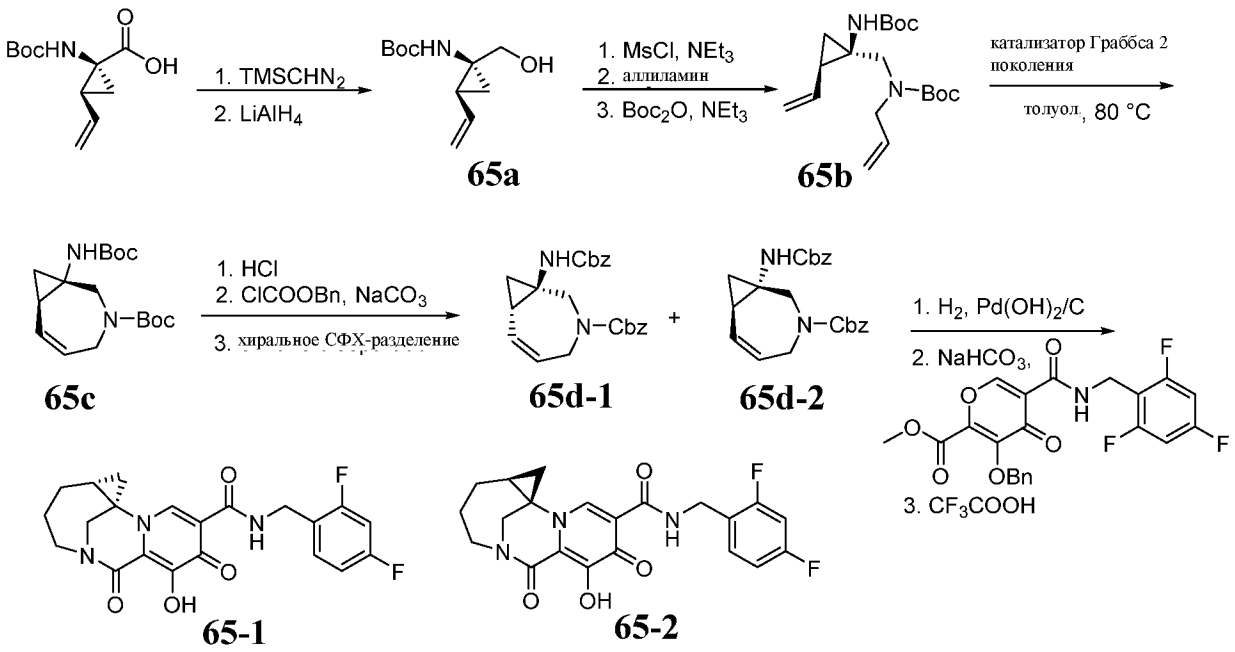
[0492] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **63-1** и **63-2** с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. Хиральное разделение проводили перед снятием защиты с использованием препаративной SFC на колонке IA с 40% MeOH в качестве сорастворителя.

[0493] **64-1**: МС (*m/z*) 452,14 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 5H), 7,09 (td, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,67 – 4,51 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 15,0, 2,6 Гц, 1H), 4,29 (td, J = 12,7, 5,5 Гц, 1H), 4,01 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 12,6, 7,2 Гц, 1H), 2,84 (dd, J = 15,3, 5,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,30 (p, J = 7,9 Гц), -114,92 (q, J = 8,9 Гц).

[0494] **64-2**: МС (*m/z*) 452,17 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,46 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,35 – 7,18 (m, 5H), 7,10 (td, J = 8,6, 2,2

Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,67 – 4,52 (m, 2H), 4,47 (dd, J = 15,1, 2,7 Гц, 1H), 4,30 (td, J = 12,6, 5,5 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,63 (td, J = 14,2, 13,7, 7,5 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 12,6, 7,2 Гц, 1H), 2,85 (dd, J = 15,3, 5,5 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,30 (p, J = 7,9 Гц), -114,92 (q, J = 8,8 Гц).

Пример 62: Получение (*1aR ,11aR*)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1a,2,3,4,6,8-гексагидро-1H-5,11a-метаноциклопропа[h]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (1*aS,11aS*)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1a ,2,3,4,6,8-гексагидро-1H-5,11a-метаноциклопропа[h]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (65-1 и 65-2):



Синтез rel-трет-бутил-((1R,2S)-1-(гидроксиметил)-2-винилциклопропил)карбамата (**65a**)

[0495] Раствор *rel*-(1R,2S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-винилциклопропан-1-карбоновой кислоты (993,5 мг, 4,37 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали при 0 °C, при этом добавляли 2M (триметилсилил)диазометан в диэтиловом эфире (7 мл) до тех пор, пока не сохранялся желтый цвет. Через 30 мин по каплям добавляли раствор

уксусной кислоты в метаноле до исчезновения желтого цвета. Полученный раствор концентрировали и остаток упаривали совместно с толуолом.

[0496] Неочищенный остаток растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) и перемешивали при 0 °C, при этом по каплям добавляли 1M алюмогидрид лития (5,8 мл, 5,8 ммоль). Через 30 мин при 0 °C реакционную смесь разбавляли этиловым эфиром (40 мл) и интенсивно перемешивали при 0 °C, и при этом по каплям последовательно добавляли воду (0,22 мл), 15% гидроксид натрия (0,22 мл) и воду (0,66 мл). Через 30 мин перемешивания при 0 °C к смеси добавляли безводный сульфат натрия и фильтровали через целит. После концентрирования фильтрата полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексане с получением указанного в заголовке соединения (**65A**). МС (*m/z*) 157,76 [M+H-C_4H_8]$^+$.

Синтез rel-трет-бутилаллил(((1R,2R)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-винилциклопропил)метил)карбамата(**65b**)

[0497] Раствор rel-трет-бутил-((1R,2S)-1-(гидроксиметил)-2-винилциклопропил)карбамата (**65a**, 627,6 мг, 2,943 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и триэтиламина (0,62 мл, 4,448 ммоль) перемешивали на ледяной солевой бане, при этом по каплям добавляли метансульфонилхлорида (0,26 мл, 3,359 ммоль). Через 30 мин в холодной бане реакционную смесь разбавляли ледяным дихлорметаном и промывали холодным насыщенным раствором бикарбоната натрия и холодным солевым раствором. После того, как водные фракции экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$ и концентрировали.

[0498] Неочищенный остаток растворяли в ацетонитриле (2 мл) и к раствору добавляли проп-2-ен-1-амин (0,2 мл, 2,666 ммоль) при кт и перемешивали в течение 88 ч.

Реакционную смесь концентрировали, удаляя большую часть ацетонитрила, остаток разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл), после чего продукт экстрагировали этилацетатом (30 мл x 2). После того, как экстракты промывали солевым раствором, органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением неочищенного продукта.

[0499] К раствору неочищенного амина и триэтиламина (1 мл, 7,174 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,6 г, 7,14 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаточное масло растворяли в этилацетате (40 мл) и промывали водой. После того, как водную фракцию экстрагировали этилацетатом (40 мл), органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% этилацетатом в гексане с получением указанного в заголовке соединения (**65b**). МС (*m/z*) 352,78 $[M+H]^+$.

Синтез rel-трет-бутил-(1S,7R)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-азабицикло[5.1.0]окт-5-ен-3-карбоксилата (**65C**)

[0500] Раствор rel-трет-бутилаллил(((1R,2R)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-винилциклопропил) метил)карбамата (**65b**, 837,7 мг, 2,377 ммоль) и катализатора Граббса 2-го поколения (100,89 мг, 118,98 мкмоль) в толуоле (800 мл) продували газообразным Ar в течение 30 мин и перемешивали при 80 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% этилацетат/ гексан с получением указанного в заголовке соединения (**65c**). МС (*m/z*) 324,75 $[M+H]^+$.

Синтез (1R,7S)-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[5.1.0]окт-5-ен-3-карбоксилата и (1S,7R)-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[5.1.0]окт-5-ен-3-карбоксилата (**65d-1** и **65d-2**)

[0501] Раствор rel-трет-бутилаллил(((1R,2R)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-винилциклопропил)метил)карбамата (**65c**, 677,9 мг, 2,090 ммоль) в дихлорметане (5,5 мл) перемешивали при 0 °C, при этом добавляли 4M HCl в диоксане (5,3 мл, 21,20 ммоль). После добавления смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, добавляли 4 н. HCl в диоксане (5,3 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч и концентрировали досуха. Суспензию остатка и карбоната натрия (1,3 г, 12,56 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (8 мл) перемешивали при 0 °C, при этом добавляли бензилхлорформиат (0,75 мл, 5,04 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при к.т. реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали водой (x 2). Водные фракции экстрагировали этилацетатом (~30 мл), а органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-80% этилацетатом в гексане с получением рель-бензил-(*1R,7S*)-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[5.1.0]окт-5-ен-3-карбоксилата. МС (*m/z*) 392,99 $[M+H]^+$.

[0502] Бензил-*rel-(1R,7S)*-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[5.1.0]окт-5-ен-3-карбоксилат разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии СФХ на колонке Cell 2 с использованием 15% IPA-NH_3 в качестве сорастворителя с получением указанных в заголовке соединений (**65d-1** и **65d-2**).

Синтез (1aR ,11aR)- и (1aS ,11aS)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1a,2,3,4,6,8-гексагидро-1H-5,11a-метаноциклопропа[h]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (**65-1** и **65-2**)

[0503] Смесь бензил-(*1R,7S*)-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[5.1.0]окт-5-ен-3-карбоксилата или (*1S,7R*)-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[5.1.0]окт-5-ен-3-карбоксилата (**65d-1** или **65d-2**, 96.4 мг, 0.246 ммоль) и 20% гидроксида палладия на угле (9.9 мг) в этаноле (2 мл) и этилацетате (4 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этанолом и фильтрат концентрировали досуха с получением неочищенного гидрогенизированного продукта.

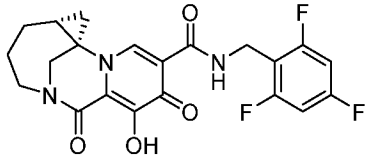
[0504] К неочищенному продукту добавляли метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилат (52,9 мг, 0,123 ммоль) и бикарбонат натрия (273 мг, 0,325 ммоль), затем воду (0,5 мл) и метанол (2,5 мл), после чего проводили перемешивание при 50 °C в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали, удаляя большую часть растворителя, остаток растворяли в этилацетате (15 мл) и солевом растворе (15 мл), и фракции отделяли. Водную фракцию экстрагировали этилацетатом (15 мл), и две органические фракции промывали солевым раствором, объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и 1 н. гидроксиде лития (1 мл) и интенсивно перемешивали при 50 °C в течение 30 мин. Полученную реакционную смесь нейтрализовали 1 н. HCl и разбавляли этилацетатом (15 мл) перед промыванием водой (15 мл x 2). После того, как водные фракции экстрагировали этилацетатом (15 мл), объединенные органические фракции сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. МС (*m/z*) 506,16 $[M+H]^+$.

[0505] Вышеуказанный остаток растворяли в толуоле (0,2 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) перед перемешиванием при кт. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-70% ацетонитрилом в воде (0,1% ТФУ) с получением указанных в заголовке соединений (**65-1** или **65-2**).

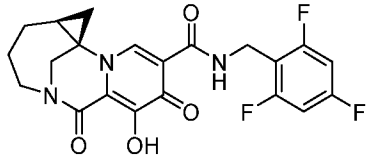
[0506] **65-1**: МС (*m/z*) 416,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,39 (td, J = 8,7, 6,4 Гц, 1H), 7,04 – 6,81 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,43 (dd, J = 13,7, 4,6 Гц, 1H), 4,05 (dt, J = 14,9, 1,0 Гц, 1H), 3,29 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,00 (ddd, J = 13,7, 12,3, 3,4 Гц, 1H), 2,34 (dd, J = 15,0, 5,6 Гц, 1H), 2,28 (dd, J = 9,5, 7,9 Гц, 1H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,73 – 1,62 (m, 1H), 1,41 (dd, J = 7,8, 6,5 Гц, 1H), 1,39 – 1,31 (m, 1H), 1,25 (tt, J = 10,3, 5,8 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,35, -114,10 (p, J = 7,6 Гц), -116,63 (q, J = 8,8, 8,3 Гц).

[0507] **65-2**: МС (*m/z*) 416,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,8, 6,6 Гц, 1H), 7,06 – 6,87 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,46 (dt, J = 13,8, 3,2 Гц, 1H), 4,15 – 3,98 (m, 1H), 3,32 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,03 (ddd, J = 13,7, 12,3, 3,4 Гц, 1H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 9,5, 7,8 Гц, 1H), 1,82 (dtdd, J = 14,4, 12,4, 4,7, 2,0 Гц, 1H), 1,72 (dddd, J = 12,5, 5,4, 3,4, 1,7 Гц, 1H), 1,45 (dd, J = 7,9, 6,4 Гц, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,35, -114,04 (ddd, J = 15,6, 8,8, 6,8 Гц), -116,45, -116,76 (m).

Пример 63: Получение *(1aR ,11aR*)-N-(2,4,6-трифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1a,2,3,4,6,8-гексагидро-1H-5,11a-метаноциклопропа [h]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и *(1aS ,11aS*)-N-(2,4,6-трифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1a ,2,3,4,6,8-гексагидро-1H-5,11a-метаноциклопропа [h]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (66-1 и 66-2):



66-1



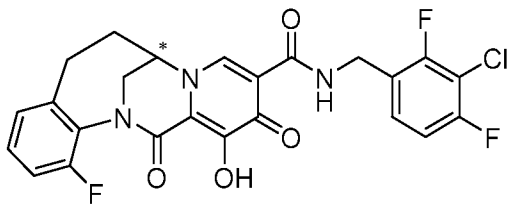
66-2

[0508] Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогично **65-1** и **65-2** с использованием метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил) карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата.

[0509] **66-1**: МС (*m/z*) 434,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,94 – 6,72 (m, 2H), 4,68 – 4,49 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 13,7, 4,5 Гц, 1H), 4,03 (dd, J = 14,6, 1,4 Гц, 1H), 3,28 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 2,99 (ddd, J = 13,8, 12,3, 3,4 Гц, 1H), 2,32 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 2,28 (dd, J = 9,6, 7,8 Гц, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,40 (dd, J = 7,9, 6,5 Гц, 1H), 1,38 – 1,29 (m, 1H), 1,24 (tt, J = 10,6, 5,7 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,32, -111,22 (tt, J = 9,4, 6,2 Гц), -113,94 (t, J = 7,3 Гц).

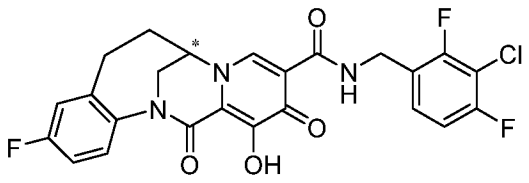
[0510] **66-2**: МС (*m/z*) 434,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 2H), 4,67 – 4,49 (m, 2H), 4,42 (dd, J = 13,6, 4,5 Гц, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 1H), 3,28 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 2,99 (ddd, J = 13,8, 12,3, 3,4 Гц, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,61 (m, 1H), 1,40 (dd, J = 7,9, 6,4 Гц, 1H), 1,38 – 1,29 (m, 1H), 1,24 (tt, J = 10,6, 5,7 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,37, -111,21 (tt, J = 9,0, 6,0 Гц), -113,95 (q, J = 5,8, 4,4 Гц).

Пример 64: Получение N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-4-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (67):



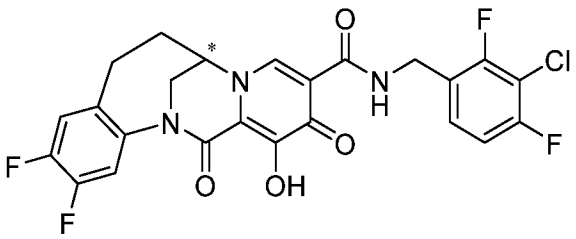
[0511] Указанное в заголовке соединение получали аналогично **50-2** с использованием 9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она вместо 7,8-дифтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она (**50a**) и метил-3-(бензилокси)-5-((3-хлор-2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 504,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 23,5, 8,2 Гц, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 14,8, 2,0 Гц, 1H), 2,85 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 2,77 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 2,29 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 2,15 – 2,00 (m, 1H).

Пример 65: Получение N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-2-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (68):



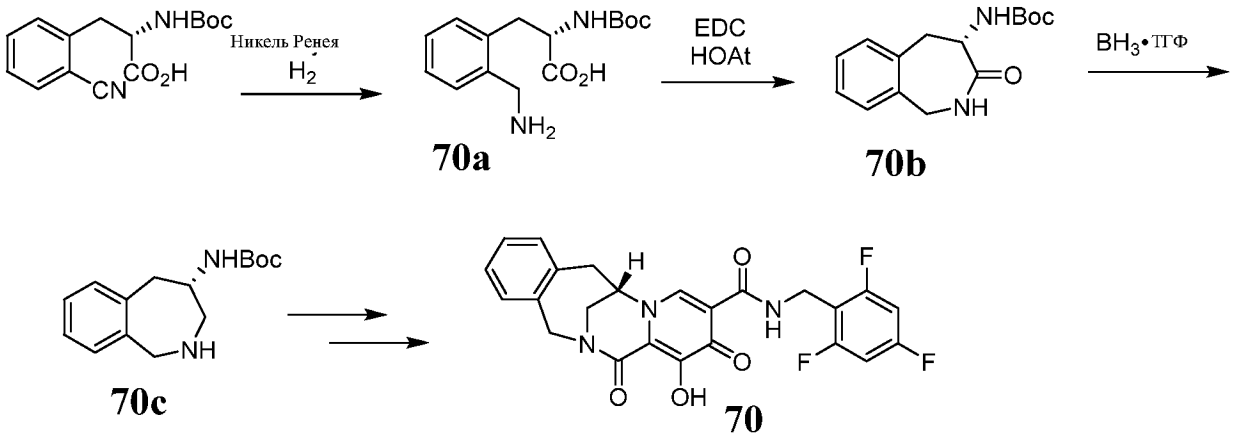
[0512] Указанное в заголовке соединение получали аналогично **50-2** с использованием 7-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она вместо 7,8-дифтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она (**50a**) и метил-3-(бензилокси)-5-((3-хлор-2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 504,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 3H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,18 – 7,00 (m, 1H), 4,90 – 4,85 (m, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 14,7, 2,0 Гц, 1H), 2,80 (dt, J = 8,4, 4,1 Гц, 1H), 2,74 – 2,69 (m, 1H), 2,22 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 2,08 (dd, J = 11,9, 5,3 Гц, 1H).

Пример 66: Получение N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-2,3-дифтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (69):



[0513] Указанное в заголовке соединение получали аналогично **50-2** с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((3-хлор-2,4-дифторбензил) карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 522 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,35 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,48 (dt, J = 11,5, 8,7 Гц, 2H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,28 (td, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 4,89 (t, J = 2,5 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,78 (dd, J = 14,8, 2,0 Гц, 1H), 2,85 – 2,73 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H).

Пример 67: Получение (6S)-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (70):



Синтез (S)-3-(2-(аминометил)фенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (**70a**):

[0514] Раствор (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-цианофенил)пропановой кислоты (1,00 г, 3,44 ммоль) в EtOH (34 мл) вносили в шейкер Парра, работающим под давлением. Добавляли никель Ренея (0,142 г, 2,42 ммоль) и реакционную смесь гидрировали при 55 фунт/кв. дюйм в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывая EtOH, а затем CH_2Cl_2. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**70A**), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (m/z) 294,93 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-(S)-(3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-ил)карбамата (**70b**):

[0515] К суспензии неочищенной (S)-3-(2-(аминометил)фенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (**70a**, 1,20 г, 4,08 ммоль) в CH_2Cl_2 (17 мл) и ДМФА (3,4 мл) добавляли HOAt (0,703 г, 5,17 ммоль) и EDC (0,660 г, 3,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч и концентрировали. Добавляли EtOAc и органическую фазу промывали 1 M HCl, 1 M NaOH, водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (25-100% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (**70b**). МС (m/z) 299,03 $[M+Na]^+$.

Синтез трет-бутил-(S)-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-ил)карбамата (**70c**):

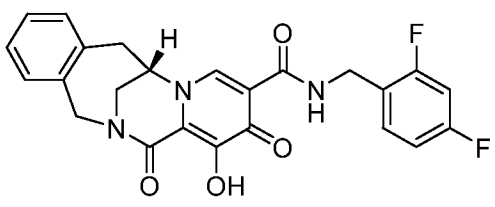
[0516] К раствору трет-бутил-(S)-(3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [c]азепин-4-ил)карбамата (**70b**, 0,42 г, 1,52 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °C добавляли 1 M раствор боран-ТГФ (6,1 мл, 6,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до кт и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и гасили MeOH

(3 мл). После перемешивания в течение 5 мин смесь концентрировали, разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ и водой. Объединенную водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**70c**), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (m/z) 262,99 $[M+H]^+$.

Синтез (6S)-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (**70**):

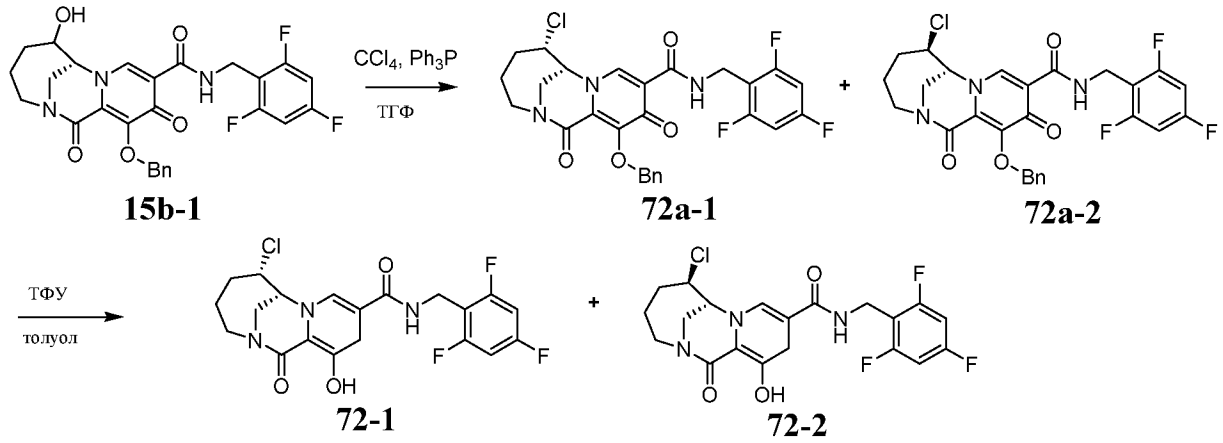
[0517] Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично соединению **27** с использованием трет-бутил-(S)-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [c]азепин-4-ил)карбамата (**70c**) вместо трет-бутил-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)карбамата и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 470,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 5,53 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 4,99 (dt, J = 8,4, 4,2 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,45 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,55 (dd, J = 14,7, 2,8 Гц, 1H), 3,36 (dd, J = 15,0, 7,5 Гц, 1H), 2,87 (dd, J = 14,9, 7,7 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,27 (tt, J = 9,2, 6,3 Гц), -112,59 (t, J = 7,3 Гц).

Пример 68: Получение (6S)-N-(2,4-дифторбензил)-1-гидрокси-2,14-диоксо-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (71):



[0518] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **70** с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 452,14 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,34 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,5 Гц, 1H), 7,32 – 7,20 (m, 4H), 7,17 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 1H), 5,54 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 5,07 – 4,92 (m, 1H), 4,56 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,46 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,56 (dd, J = 14,7, 2,8 Гц, 1H), 3,40 – 3,39 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 14,9, 7,7 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,36 (p, J = 7,7 Гц), -114,98 (q, J = 8,8 Гц).

Пример 69: Получение (*6S,7R*)-6-хлор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (*6R,7R*)-6-хлор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (72-1 и 72-2):



Синтез (*6S,7R*)-12-(бензилокси)-6-хлор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (*6R,7R*)-12-(бензилокси)-6-хлор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**72a-1** и **72a-2**):

[0519] (7R)-12-(бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**15b-1**, 150 мг, 0,284 ммоль) и Ph_3P (186 мг, 0,711 ммоль) смешивали с CCl_4 (3 мл) и ДХМ (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали в герметичной трубке при 37 °C в течение 17 ч. Реакционную смесь очищали на колонке с силикагелем с 0-100% EtOAc /гексан с получением продукта в виде смеси двух диастереомеров. Последующее хиральное разделение с помощью SFC-IA 45 с MeOH в качестве сорастворителя обеспечивало получение указанных в заголовке соединений (**72a-1** и **72a-2**), стереохимия указана произвольно. МС (*m/z*) 546,10 $[M+H]^+$.

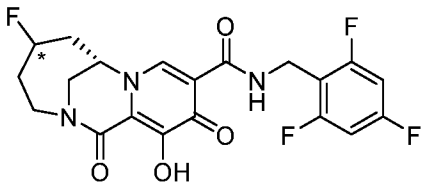
Синтез (*6S,7R*)-6-хлор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (*6R,7R*)-6-хлор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**72-1** и **72-2**):

[0520] (*6S,7R*)-12-(бензилокси)-6-хлор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид или (*6R,7R*)-12-(бензилокси)-6-хлор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**72a-1** или **72a-2**, 31 мг, 0,0568 ммоль) смешивали с толуолом (4 мл) при комнатной температуре и добавляли ТФУ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов и концентрировали досуха. Остаток выдерживали под высоким вакуумом в течение 10 часов. Остаток разбавляли в MeOH. После фильтрации раствора фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10 μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 5-100% ацетонитрилом в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (**72-1** или **72-2**).

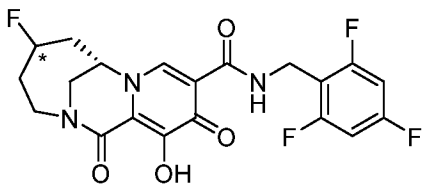
[0521] **72-1**: МС (*m/z*) 456,20 $[M+]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 10,31 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 8,1 Гц, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,91 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 4,71 (td, J = 3,6, 1,7 Гц, 1H), 4,65 – 4,46 (m, 2H), 4,19 – 4,03 (m, 1H), 3,95 – 3,69 (m, 2H), 3,11 (ddd, J = 13,2, 7,5, 2,8 Гц, 1H), 2,13 (dt, J = 15,0, 5,5 Гц, 1H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,88 – 1,72 (m, 1H), 1,55 (dd, J = 16,0, 10,9 Гц, 1H).

[0522] **72-2**: МС (*m/z*) 456,20 $[M+]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,62 (s, 1H), 10,31 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,71 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,64 – 4,45 (m, 2H), 4,11 (dt, J = 13,1, 8,0 Гц, 1H), 3,97 – 3,69 (m, 2H), 3,11 (ddd, J = 13,2, 7,5, 2,7 Гц, 1H).

Пример 70: (5R,7S)-5-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид и (5R, 7R)-5-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (73-1 и 73-2):



73-1



73-2

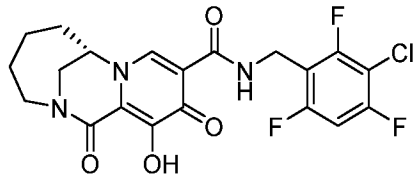
[0523] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **56-1** и **56-2** с использованием метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата.

[0524] **73-1**: МС (*m/z*) 440,1 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 6,75 – 6,58 (m, 2H), 5,24 – 5,01 (m, 1H), 4,83 – 4,63 (m, 2H), 4,60 – 4,42 (m, 2H),

4,12 – 3,94 (m, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,30 – 3,16 (m, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,36 – 2,05 (m, 1H), 1,27 (s, 1H).

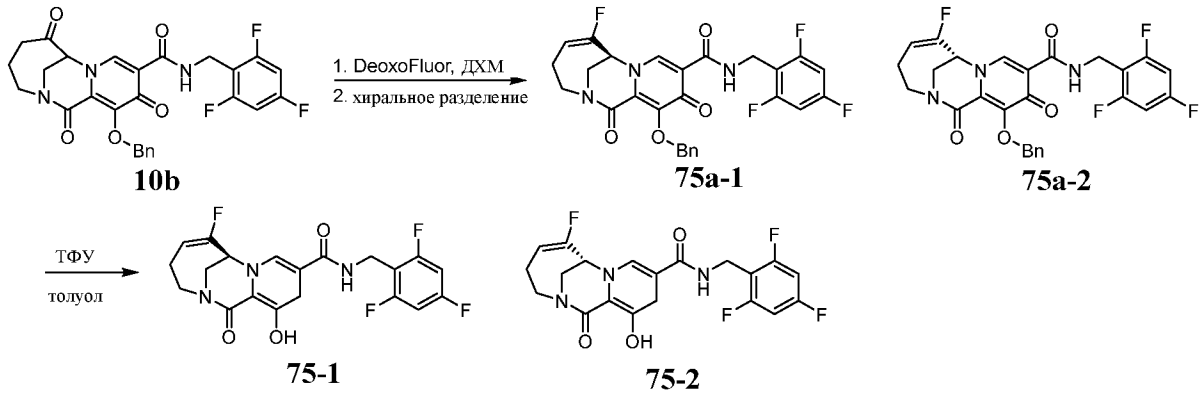
[0525] **73-2**: МС (*m/z*) 440,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,77 – 6,61 (m, 2H), 4,97 (dt, 1H), 4,79 – 4,61 (m, 2H), 4,61 – 4,50 (m, 2H), 3,99 (d, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,20 (dt, 1H), 2,90 – 2,66 (m, 1H), 2,38 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,94 (m, 1H).

Пример 71: (7S)-N-(3-хлор-2,4,6-трифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-*a*][1,4]диазонин-10-карбоксамид (74):



[0526] Указанное в заголовке соединение получали аналогично **62** с использованием 3-хлор-2,4,6-трифторбензальдегида вместо 2,3-дихлор-4-фторбензальдегида. МС (*m/z*) 456,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,81 (td, 1H), 4,71 (qd, 2H), 4,49 – 4,33 (m, 2H), 3,97 (d, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,16 (ddd, 1H), 2,22 – 1,98 (m, 3H), 1,94 – 1,74 (m, 1H), 1,45 – 1,29 (m, 2H).

Пример 72: Получение (7S)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7R)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (75-1 и 75-2):



Синтез (7S)-12-(бензилокси)-6-фтор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7R)-12-(бензилокси)-6-фтор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**75a-1** и **75a-2**)

[0527] Чистый DeoxoFluor (3,7 мл, 20,2 ммоль) добавляли по каплям к раствору 12-(бензилокси)-1,6,11-триоксо-N-(2, 4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**10b**, 1,06 г, 2,02 ммоль) в ДХМ (9 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали без замены (recharging) холодной бани в течение 17 часов. Затем добавляли вторую порцию DeoxoFluor (3,7 мл, 20,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь добавляли к хорошо перемешанному насыщенному $NaHCO_3$/водной суспензии. Ее перемешивали при комнатной температуре в течение 20-30 мин и добавляли EtOAc (200 мл). Смесь фильтровали через пробирку с целитом. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем с 0-100% EtOAc / Hex с получением рацемического фтор-олефинового продукта. Два энантиомера разделяли с разделением SFC с использованием IG 35 изопропанол-NH_3 с получением указанных в заголовке продуктов, в которых стереохимия назначена произвольно. **75a-1**: MC(*m/z*) 528,06 $[M+H]^+$; **75a-2**: MC(m/z) 528,03 $[M+H]^+$.

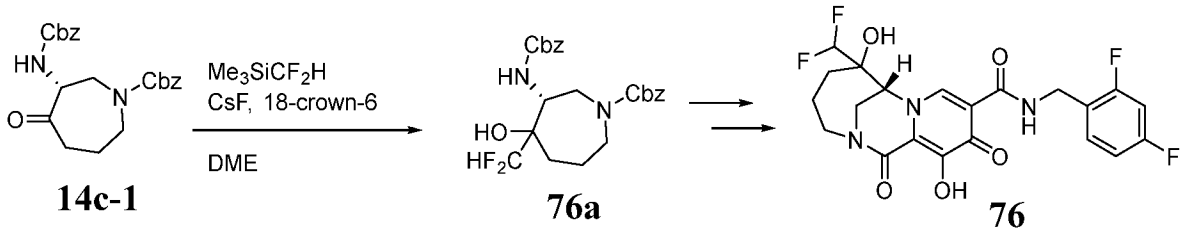
Синтез (7S)- и (7R)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**75-1** и **75-2**):

[0528] ТФУ (2 мл) добавляли к раствору (7S)- или (7R)-12-(бензилокси)-6-фтор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**75a-1** или **75a-2**, 65 мг, 0,123 ммоль) в толуоле (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов и концентрировали досуха. Остаток разбавляли в MeOH, фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя с 5-100% ацетонитрилом в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут с получением указанных в заголовке соединений.

[0529] **75-1**: МС (*m/z*) 438,20 $[M+H]^+$; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,27 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 9,2, 8,1 Гц, 2H), 5,77 – 5,47 (m, 2H), 4,55 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,19 (ddd, J = 12,9, 11,5, 6,7 Гц, 1H), 4,07 (dt, J = 15,1, 1,9 Гц, 1H), 3,89 (ddd, J = 15,4, 8,5, 1,8 Гц, 1H), 3,29 (dd, J = 13,0, 8,2 Гц, 1H), 2,80 (tq, J = 10,4, 6,6, 6,0 Гц, 1H), 2,20 (ddd, J = 16,2, 10,0, 6,6 Гц, 1H).

[0530] **75-2**: MS (*m/z*): 438,20 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,27 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,82 – 5,42 (m, 2H), 4,55 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,25 – 4,13 (m, 1H), 4,07 (dt, J = 15,2, 1,9 Гц, 1H), 3,89 (ddd, J = 15,3, 8,4, 1,7 Гц, 1H), 3,29 (dd, J = 13,0, 8,2 Гц, 1H), 2,98 – 2,67 (m, 1H), 2,20 (ddd, J = 16,3, 9,9, 6,6 Гц, 1H).

Пример 73: Получение (7R)-N-(2,4-дифторбензил)-6-(дифторметил)-6,12-дигидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (76):



14c-1 **76a** **76**

Синтез бензил-(3R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(дифторметил)-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата (**76a**):

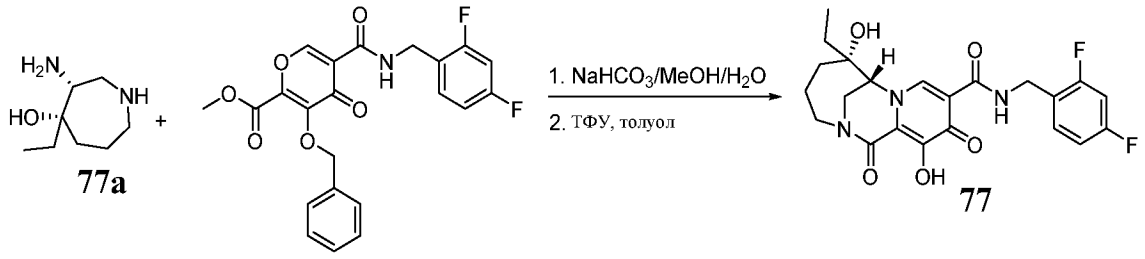
[0531] В атмосфере аргона CsF (29 мг, 0,19 ммоль) и 18-краун-6 (50 мг, 0,19 ммоль) добавляли к раствору бензил-(R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазепан-1-карбоксилата (**14c-1,** 250 мг, 0,63 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (3 мл). Добавляли Me_3SiCF_2H (235 мг, 1,89 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли HCl водн. (1 М, 1,0 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органическую фазу промывали солевым раствором и затем сушили над Na_2SO_4. После фильтрации и выпаривания под вакуумом остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с применением гексана/этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (**76a**). МС (*m/z*) 449,17 $[M+H]^+$.

Синтез (7R)-N-(2,4-дифторбензил)-6-(дифторметил)-6,12-дигидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**76**):

[0532] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным **60-1**, используя бензил-(3R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(дифторметил)-4-гидроксиазепан-1-карбоксилат (**76a**) вместо бензил-(3R,4S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фтор-4-метилазепан-1-карбоксилата (**60b-2**). МС (*m/z*)

470,18 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,48 – 10,37 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,26 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,08 (dt, J = 9,4, 4,6 Гц, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,01 (t, J = 55,3 Гц, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,93-3,05 (m, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,74 – 1,59 (m, 2H).

Пример 74: Получение (6S,7R)-N-(2,4-дифторбензил)-6-этил-6,12-дигидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (77):



Синтез (3R,4S)-3-амино-4-этилазепан-4-ола (**77a**):

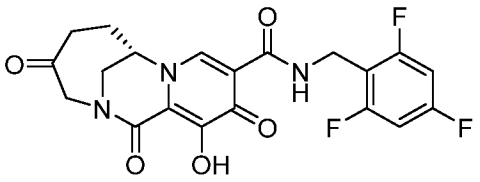
[0533] Указанное в заголовке соединение получали аналогично **14d-1** с использованием этилированного реактива Гриньяра вместо метилированного реактива Гриньяра.

Получение (6S,7R)-N-(2,4-дифторбензил)-6-этил-6,12-дигидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (77)

[0534] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **28**, используя (3R,4S)-3-амино-4-этилазепан-4-ол (**77a**) вместо 1,4-оксазепан-6-амина. МС (*m/z*) 448,22 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 10,46 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 15,3, 2,9 Гц, 1H), 3,70 (d, J

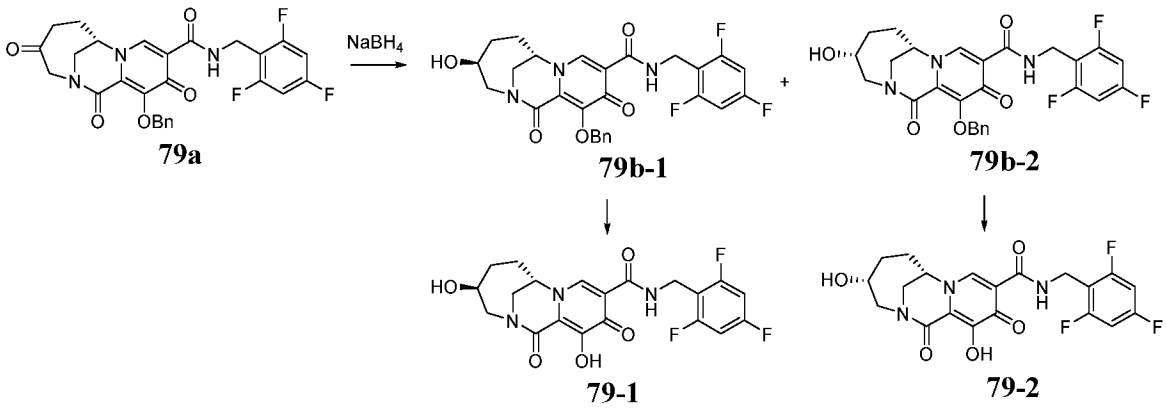
= 15,0 Гц, 1H), 1,77 (dt, J = 16,7, 8,2 Гц, 3H), 1,56 (dt, J = 14,5, 7,1 Гц, 2H), 1,17 – 1,05 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 75: Получение (7S)-12-гидрокси-1,4,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (78):



[0535] Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично соединению **60-1**, используя бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-оксоазепан-1-карбоксилат вместо бензил-(3R,4S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фтор-4-метилазепан-1-карбоксилата (**60b-2**). МС (*m/z*) 436,23 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,03 – 6,80 (m, 2H), 4,86 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 4,65 (dd, J = 21,0, 4,9 Гц, 3H), 4,10 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,63 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 3,48 (dd, J = 15,0, 1,7 Гц, 1H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,34 – 2,11 (m, 3H).

Пример 76: Получение (4S,7S)-4,12-дигидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (4R,7S)-4,12-дигидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (79-1 и 79-2):



Синтез (7S)-12-(бензилокси)-1,4,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**79a**):

[0536] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **78**, и выделяли в виде бензилзащищенного спирта, после чего удаляли защиту ТФУ.

Синтез (4S,7S)-12-(бензилокси)-4-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (4R,7S)-12-(бензилокси)-4-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**79b-1** и **79b-2**):

[0537] $NaBH_4$ (4 мг) добавляли к раствору (7S)-12-(бензилокси)-1,4,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**79a**, 27 мг, 0,051 ммоль) в метаноле (2 мл) при комнатной температуре. Его перемешивали в течение 20 мин и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя с помощью 10-60% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением указанных в заголовке соединений (**79b-1** и **79b-2**) в виде разделенных диастереомеров, стереохимия указана произвольно. МС (*m/z*) 528,18 $[M+H]^+$.

Синтез (4S,7S)-4,12-дигидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (4R,7S)-4,12-

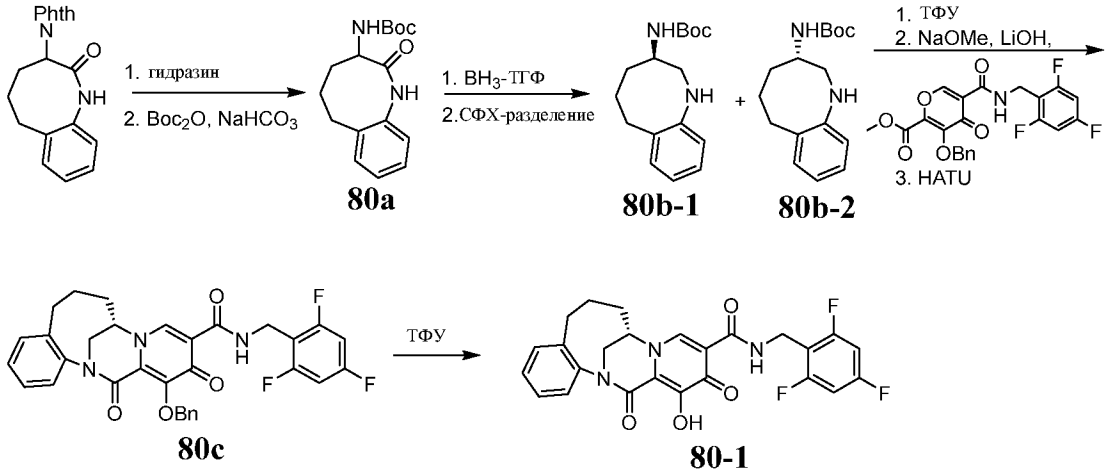
дигидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**79-1** и **79-2**)

[0538] Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогично соединению **28** с использованием (4S,7S)-12-(бензилокси)-4-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида или (4R,7S)-12-(бензилокси)-4-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**79b-1** или **79b-2**) вместо (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,3,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо [1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (**28a**) и 4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата.

[0539] **79-1**: МС (*m/z*) 438,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,49 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 7,01 – 6,82 (m, 2H), 6,74 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,68 (s, 3H), 4,35 – 4,11 (m, 2H), 3,94 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,69 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,44 (dd, J = 12,7, 4,5 Гц, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,09 (t, J = 11,6 Гц, 1H), 1,90 – 1,58 (m, 3H).

[0540] **79-2**: МС (*m/z*) 438,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,49 (s, 1H), 6,92 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,56 (dd, J = 13,9, 6,1 Гц, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,10 (dd, J = 13,9, 3,5 Гц, 1H), 2,59 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 1,95 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 1,89 – 1,70 (m, 1H), 1,57 (t, J = 13,3 Гц, 1H).

Пример 77a: Получение (6S)-1-гидрокси-2,15-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,8,9,15-гексагидро-6,14-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазецин-3-карбоксамида (80-1):



Синтез трет-бутил-(2-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[b]азоцин-3-ил)карбамата (**80a**):

[0541] К раствору 2-(2-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1-бензазоцин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (полученному согласно US 4537885, 1,5 грамма, 4,68 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли гидразин (0,22 мл, 7,0 ммоль). Через 3 часа реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью CombiFlash (24 g, 0-20% MeOH/CH_2Cl_2) с получением 3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1-бензазоцин-2-она, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0542] Смесь указанного выше 3-амино-3,4,5,6-тетрагидро-1H-1-бензазоцин-2-она и ди-трет-бутилдикарбоната (1,53 г, 7,0 ммоль) в насыщенном бикарбонате натрия (10 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Водный слой обратно экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и кристаллизовали после обработки ДХМ/гексан с

обратным холодильником с получением трет-бутил-(2-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо [b]азоцин-3-ил)карбамата (**80a**). МС (*m/z*) 290,82 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-(R)-(1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[b]азоцин-3-ил)карбамата и (S)-(1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[b]азоцин-3-ил)карбамата (**80b-1** и **80b-2**):

[0543] К смеси трет-бутил-(2-оксо-1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[b]азоцин-3-ил)карбамата (**80a**, 1,09 г, 3,75 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °C, добавляли 1,0 М комплекс боран-ТГФ в ТГФ (22,5 мл, 22,5 ммоль). Через 5 минут реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, гасили метанолом и этилацетатом, концентрировали, растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом (2x). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью CombiFlash (40 g, 0 - 100% EtOAc/гептан) с получением рацемической смеси. МС (*m/z*) 277,00 $[M+H]^+$.

[0544] Рацемический трет-бутил-N-(1,2,3,4,5,6-гексагидро-1-бензазоцин-3-ил)карбамат (260 мг) разделяли с использованием хиральной СФХ (колонка AZ-H, 15%MeOH) с получением указанных в заголовке соединений, назначенных предварительно. **80b-1**: пик 1, МС (*m/z*) 277,00 $[M+H]^+$; **80b-2**: пик 2, МС (*m/z*) 277,00 $[M+H]^+$.

Синтез (6S)-1-(бензилокси)-2,15-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,8,9,15-гексагидро-6,14-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазецин-3-карбоксамида (**80C**):

[0545] Раствор трет-бутил-(S)-(1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[b]азоцин-3-ил)карбамата (**80b-1**, 119 мг, 0,430 ммоль) и трифторуксусной кислоты (1,0 мл) в дихлорметане (3 мл) перемешивали в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали и сушили под высоким вакуумом и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0546] Вышеуказанный остаток растворяли в метаноле (0,5 мл) и добавляли метил-3-бензилокси-4-оксо-5- [(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиран-2-карбоксилат (62,6 мг, 0,14 ммоль) с последующим добавлением 0,5 М метоксида натрия (1,4 мл, 0,70 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 2 часов. Добавляли 2 М LiOH (0,35 мл, 0,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50 °С до тех пор, пока промежуточный эфир не был израсходован. Реакционную смесь концентрировали до ~ 0,5 мл, разбавляли ацетонитрилом и лиофилизировали с получением неочищенной 3-бензилокси-4-оксо-1- [(3S)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1-бензазоцин-3-ил]-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

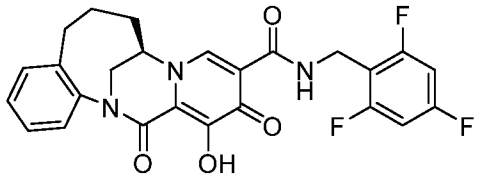
[0547] К раствору неочищенной 3-бензилокси-4-оксо-1-[(3S)-1,2,3,4,5,6-гексагидро-1-бензазоцин-3-ил]-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты в ДМФА (2,0 мл) добавляли HATU (66 мг, 0,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали 5% раствором хлорида лития (3х), солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. В результате очистки с помощью CombiFlash (12 г, 30 - 100% EtOAc/Hept) получали указанное в заголовке соединение (**80C**). МС (*m/z*) 574,13 $[M+H]^+$.

Синтез (6S)-1-гидрокси-2,15-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,8,9,15-гексагидро-6,14-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазецин-3-карбоксамида (**80-1**):

[0548] (6S)-1-(бензилокси)-2,15-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,8,9,15-гексагидро-6,14-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазецин-3-карбоксамид (**80C**, 44 мг, 0,077 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,80 мл, 10,45 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь

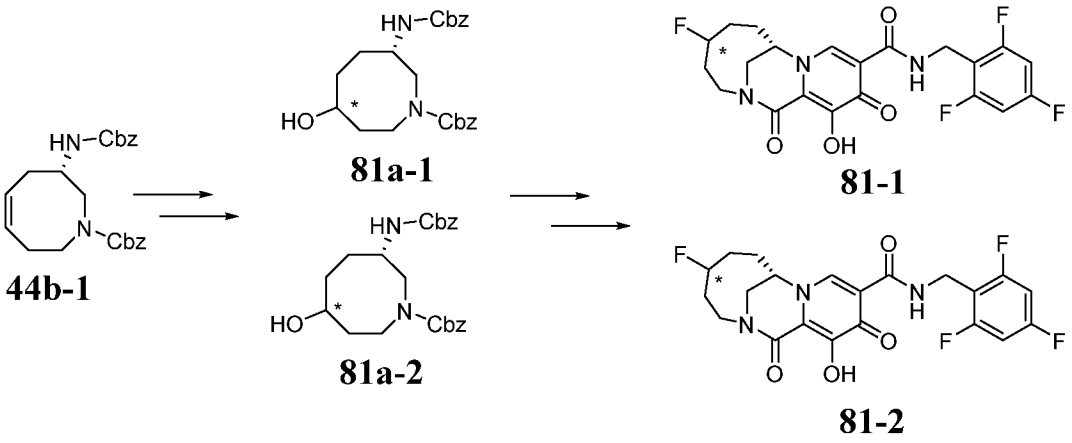
концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ (Gemini, 5 - 100% ACN/H_2O + 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (**80-1**). МС (*m/z*) 574,13 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,54 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 20,3, 3,4 Гц, 4H), 6,92 (t, J = 8,3 Гц, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,46 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 4,05 – 3,87 (m, 1H), 3,07 (ddd, J = 40,0, 17,6, 9,1 Гц, 2H), 2,54 (t, J = 13,0 Гц, 1H), 2,12 (dd, J = 16,1, 6,2 Гц, 1H), 1,95 (q, J = 11,3, 9,8 Гц, 2H).

Пример 77b: Получение (6R)-1-гидрокси-2,15-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,8,9,15-гексагидро-6,14-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазецин-3-карбоксамида (80-2):



[0549] Указанное в заголовке соединение получали аналогично **80-1** с использованием трет-бутил-(R)-(1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[b]азоцин-3-ил)карбамата (80b-2) вместо трет-бутил-(S)-(1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[b]азоцин-3-ил)карбамата (**80b-1**). МС (*m/z*) 484,21 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,53 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 22,3, 5,0 Гц, 4H), 6,92 (t, J = 8,3 Гц, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,46 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,03 – 3,87 (m, 1H), 3,07 (ddt, J = 25,1, 17,5, 9,6 Гц, 2H), 2,63 – 2,43 (m, 1H), 2,21 – 2,05 (m, 1H), 1,96 (p, J = 11,3, 9,6 Гц, 2H).

Пример 78: Получение (5R,8S)-5-фтор-13-гидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида и (5S,8S)-5-фтор-13-гидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида (81-1 и 81-2):



Синтез бензил-(3S,6S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-гидроксиазокан-1-карбоксилата и (3S,6R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-гидроксиазокан-1-карбоксилата (**81a-1** и **81a-2**)

[0550] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **53d-1** и **53d-2**, используя (S,Z)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4,7,8-тетрагидроазоцин-1 (2H)-карбоксилат (**44b-1**) вместо бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**42e-1**). МС (*m/z*) 413,3 $[M+H]^+$.

Синтез (5R,8S)-5-фтор-13-гидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида и (5S,8S)-5-фтор-13-гидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида (**81-1** и **81-2**)

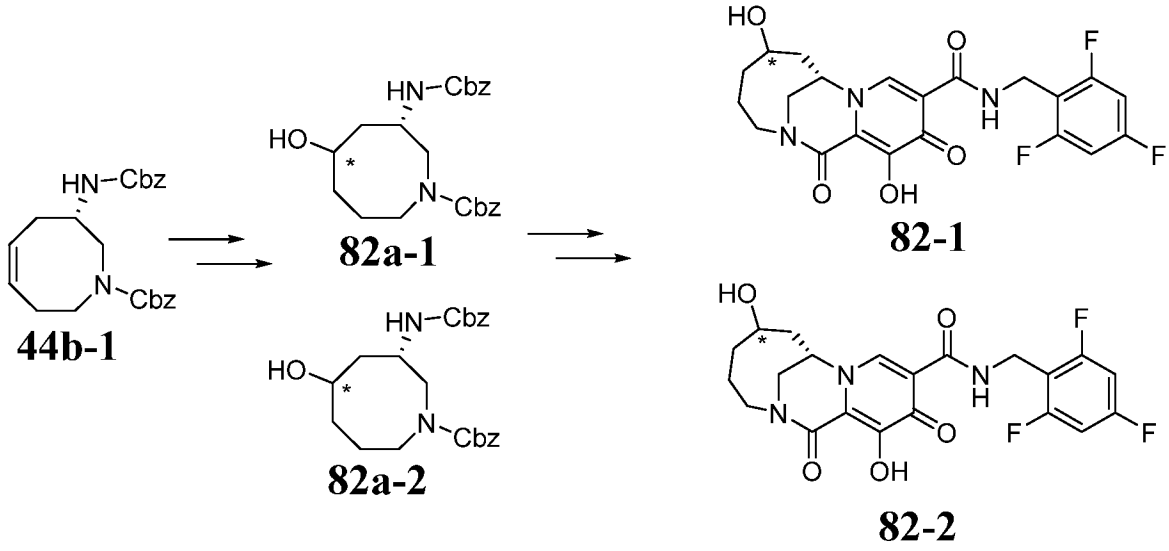
[0551] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **53-1** и **53-2** с использованием бензил-(3S,6S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-гидроксиазокан-1-карбоксилата или (3S,6R)-3-(((бензилокси)карбонил) амино)-6-гидроксиазокан-1-карбоксилата (81a-1 или 81a-2) вместо бензил-(3S)-3-(((бензилокси)карбонил) амино)-6-гидроксиазепан-1-карбоксилата (53c-1) и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-

трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата.

[0552] **81-1**: МС (*m/z*) 454,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,65 – 10,43 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,75 – 6,60 (m, 2H), 4,99 – 4,79 (m, 1H), 4,79 – 4,52 (m, 3H), 4,52 – 4,35 (m, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,07 (ddd, 1H), 2,55 – 2,32 (m, 1H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 2,11 – 1,72 (m, 3H).

[0553] **81-2**: МС (*m/z*) 454,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) *δ* 10,49 – 10,37 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,75 – 6,63 (m, 2H), 4,99 – 4,80 (m, 1H), 4,68 (qd, 2H), 4,52 – 4,43 (m, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 4,06 – 3,96 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,21 – 3,09 (m, 1H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 2H), 2,17 – 1,87 (m, 2H), 1,80 (q, 1H).

Пример 79: Получение (6S,8S)-6,13-дигидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида и (6R,8S)-6,13-дигидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида (82-1 и 82-2):



Синтез рац-бензил-(3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-гидроксиазокан-1-карбоксилата и рац-бензил-(3S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-гидроксиазокан-1-карбоксилата (**82a-1** и **82a-2**)

[0554] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **53c-1**, используя (S,Z)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,4,7,8-тетрагидроазоцин-1(2H)-карбоксилат (44b-1) вместо бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**42e-1**). МС (*m/z*) 413,3 $[M+H]^+$.

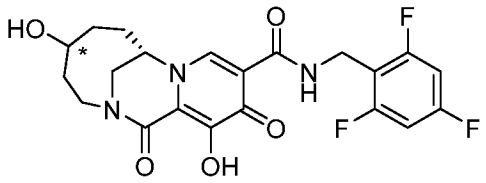
Синтез (6S,8S)-6,13-дигидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида и (6R,8S)-6,13-дигидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида (**82-1** и **82-2**):

[0555] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **53-1** и **53-2** с использованием рац-бензил-(3S)-3-(((бензилокси)карбонил) амино)-5-гидроксиазокан-1-карбоксилата (**82a-1**) вместо бензил-(*3S,6R*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-фторазепан-1-карбоксилата или бензил-(*3S,6S*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-фторазепан-1-карбоксилата (**53d-1** или **53d-2**) и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата, разделяя стереоизомеры в виде бензилзащищенного спирта вместо разделения перед амидным сочетанием.

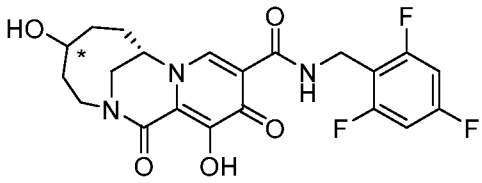
[0556] **82-1:** МС (*m/z*) 452,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,45 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,86 (t, 2H), 4,69 – 4,50 (m, 3H), 4,31 – 4,16 (m, 1H), 3,89 – 3,71 (m, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,39 – 2,24 (m, 1H), 2,13 – 1,78 (m, 4H), 1,73 – 1,52 (m, 1H).

[0557] **82-2:** МС (*m/z*) 452,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,75 – 6,58 (m, 1H), 4,69 (d, 2H), 4,51 – 4,35 (m, 2H), 4,26 – 4,13 (m, 1H), 4,04 – 3,76 (m, 1H), 3,08 – 2,85 (m, 1H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,27 – 1,61 (m, 7H).

Пример 80: Получение (5S,8S)-5,13-дигидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида и (5R,8S)-5,13-дигидрокси-1,12-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,5,6,7,8,12-октагидро-2,8-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазецин-11-карбоксамида (83-1 и 83-2):



83-1



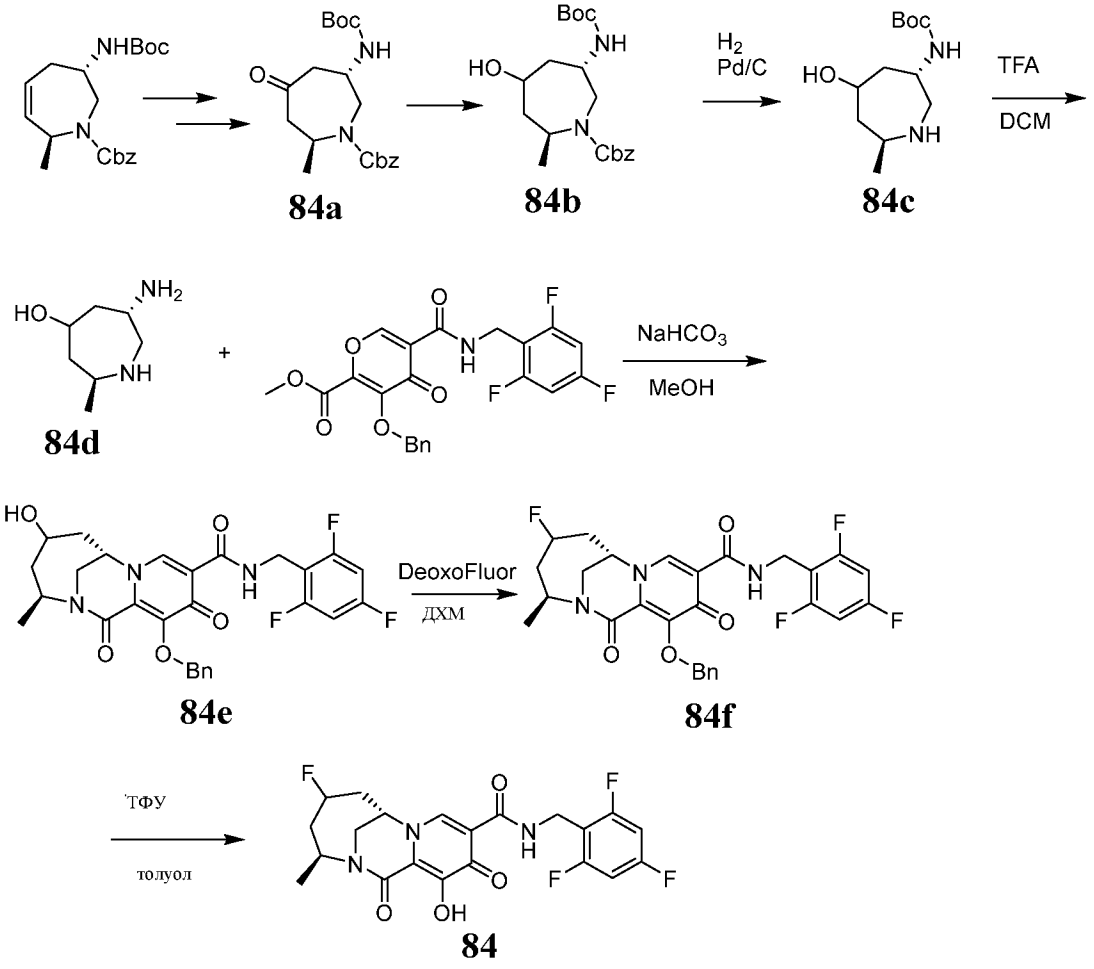
83-2

[0558] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **53-1** и **53-2** с использованием бензил-(3S,6S)-3-(((бензилокси)карбонил) амино)-6-гидроксиазокан-1-карбоксилата или бензил-(3S,6R)-3-(((бензилокси) карбонил)амино)-6-гидроксиазокан-1-карбоксилата (**81a-2**) вместо бензил-(*3S,6R*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-фторазепан-1-карбоксилата или бензил-(*3S,6S*)-3-((((бензилокси)карбонил)амино)-6-фторазепан-1-карбоксилата (**53d-1** или **53d-2**) и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил) карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбоксил)4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата, разделяя стереоизомеры в виде бензилзащищенного спирта вместо разделения перед амидным сочетанием.

[0559] **83-1:** МС (*m/z*) 452,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 11,33 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,79 – 7,61 (m, 2H), 5,50 – 5,40 (m, 2H), 5,32 – 5,17 (m, 2H), 4,91 – 4,79 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,89 – 3,74 (m, 1H), 3,20 – 2,40 (m, 6H).

[0560] **83-1:** МС (*m/z*) 452,2 [M+H]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,59 – 10,42 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,77 – 6,50 (m, 2H), 4,69 (qd, 2H), 4,49 – 4,38 (m, 1H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 4,19 – 4,08 (m, 1H), 3,95 (d, 2H), 3,19 (ddd, 1H), 2,55 – 2,35 (m, 1H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 2,09 – 1,55 (m, 3H), 1,27 (s, 1H).

Пример 81: (3S,7S)-5-фтор-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (84):



Синтез бензил-(2S,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метил-4-оксоазепан-1-карбоксилата (**84a**):

[0561] Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично соединению **53b-2**, используя бензил-(2S,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метил-4-оксоазепан-1-карбоксилат вместо бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**42e-1**). МС (*m/z*) 377,1 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(2S,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидрокси-2-метилазепан-1-карбоксилата (**84b**):

[0562] Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично соединению **53c-1** используя (2S,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метил-4-оксоазепан-1-карбоксилат (**84a**) вместо бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-оксоазепан-1-карбоксилата (**53b-1**). МС (*m/z*) 378,7 [M+H].

Синтез (2S,6S)-6-амино-2-метилазепан-4-ола (**84d**):

[0563] Бензил-(2S,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-гидрокси-2-метилазепан-1-карбоксилат (**84b**) (174 мг, 0,46 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл). Реакционную смесь соединяли с водородом из баллона и удаляли газ и обратно наполняли смесь газом трижды. Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение около 17 часов при атмосферном давлении водорода. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат концентрировали досуха. Остаток помещали в вакуумный шланг на ночь. Получали конечный продукт (**84C**). МС (*m/z*) 245,0 [M+H].

[0564] Неочищенный продукт трет-бутил-((3S,7S)-5-гидрокси-7-метилазепан-3-ил)карбамата (**84c**) растворяли в ДХМ (3 мл) при кт. Добавляли ТФУ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. ТФУ и

ДХМ удаляли под вакуумом с получением неочищенного (2S,6S)-6-амино-2-метилазепан-4-ола, который непосредственно использовали на следующей стадии. МС (*m/z*) 145,0 [M+H].

Синтез (3S,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**84e**):

[0565] (2S,6S)-6-амино-2-метилазепан-4-ол (84d, 64 мг, 0,444 ммоль) и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилат (218 мг, 0,488 ммоль) смешивали с MeOH (5 мл) и добавляли $NaHCO_3$ (1,3 г, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Добавляли LiOH (5 M) (0,44 мл) и реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и обрабатывали насыщенным NH_4 мл/вода (10 мл). Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (0-100% EtOAc / гептан) с получением указанного в заголовке соединения (**84e**). МС (*m/z*) 542,15 $[M+H]^+$.

Синтез (3S,7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**84f**):

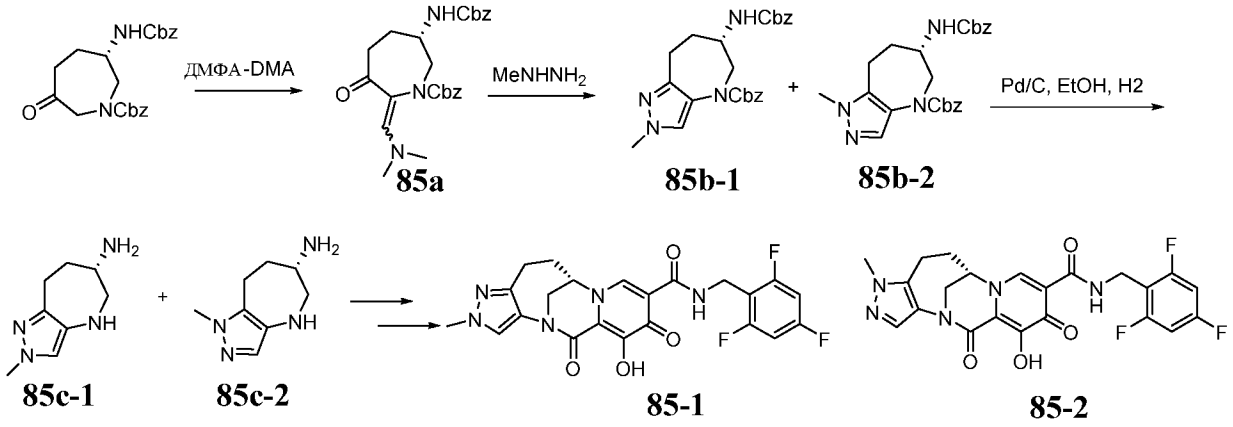
[0566] (3S,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**84e**, 90 мг, 0,166 ммоль) растворяли в ДХМ (1,8 мл) при комнатной температуре. По каплям добавляли DeoxoFluor (367 мг, 1,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, а затем разбавляли EtOAc (5 мл). Полученный раствор осторожно выливали до хорошо перемешиваемого раствора

$NaHCO_3$/вода при 0 °C. Полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 30 мин. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали на препаративных планшетах для ТСХ с помощью EtOAc / гептан (1/3) с получением указанного в заголовке соединения (**84f**). МС (*m/z*) 544,20 $[M+H]^+$.

Синтез (3S,7S)-5-фтор-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**84**):

[0567] (3S,7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**84f**, 3 мг, 0,0055 ммоль) смешивали с толуолом (1,7 мл) при комнатной температуре. По каплям добавляли ТФУ (1,76 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов и концентрировали досуха. Остаток разбавляли в MeOH. После фильтрования раствора фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 5-100% ацетонитрилом в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут с получением указанного в заголовке соединения (**84**). МС (*m/z*) 454,30 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 5,5-5,2 (m, 1H), 5,00 – 4,32 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 2,5-2,1 (m, 4H), 1,25 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 82: (11S)-6-гидрокси-1-метил-5,7-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,5,7,11,12,13-гексагидро-4,11-метанопиразоло[4,3-e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-8-карбоксамид и (11S)-6-гидрокси-2-метил-5,7-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,11,12,13-гексагидро-4,11-метанопиразоло[4,3-e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-8-карбоксамид (85-1 и 85-2):



Синтез бензил-(S)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-((диметиламино)метилен)-3-оксоазепан-1-карбоксилата (**85a**):

[0568] Бензил-(3S)-3-(бензилоксикарбониламино)-6-оксоазепан-1-карбоксилат (500 мг, 1,26 ммоль) растворяли в EtOH (3,5 мл) при комнатной температуре и обрабатывали 1,1-диметокси-N, N-диметилметанамином (ДМФА-ДМА) (3,0 г, 25,2 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии. МС (*m/z*) 452,20 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(S)-6-((бензилокси)карбонил)амино)-2-метил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло [4,3-b]азепин-4 (2H)-карбоксилата и бензил-(S)-6-((бензилокси)карбонил)амино)-1-метил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло [4,3-b]азепин-4 (1H)-карбоксилата (**85b-1** и **85b-2**):

[0569] Бензил-(S)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-((диметиламино)метилен)-3-оксоазепан-1-карбоксилат (**85a**) растворяли в EtOH (15,0 мл), добавляли метилгидразин (2,61 г, 56,7 ммоль) и полученную смесь нагревали при 84 °C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Полученный остаток разбавляли EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором. NH_4Cl дважды, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в EtOAc, смешивали с силикагелем, концентрировали досуха и очищали с помощью

хроматографии с нормальной фазой (40 г силикагеля, сухая загрузка, 0-100% EtOAc/гексаны, затем 0-10% MeOH/EtOAc) с получением указанных в заголовке соединений (**85b-1** и **85b-2**) в виде смеси региоизомеров. МС (*m/z*) 435,20 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-2-метил-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-амина и (S)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло[4,3-b]азепин-6-амина (**85c-1** и **85c-2**):

[0570] Смесь бензил-(S)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-метил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-b]азепин-4(2H)-карбоксилата и бензил-(S)-6-(((бензилокси)карбонил)амино)-1-метил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-b]азепин-4(1H)-карбоксилата (**85b-1** и **85b-2**, 305 мг) растворяли в EtOH (20,0 мл) при комнатной температуре, добавляли 20% Pd/C (60,0 мг), и полученную смесь трижды дегазировали и продували водородом, после чего гидрировали водородом из баллона в течение ночи. Реакционную смесь дегазировали и промывали азотом, фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали EtOH и концентрировали с получением указанных в заголовке соединений (**85c-1** и **85c-2**), использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 167,11 $[M+H]^+$.

Синтез (11S)-6-гидрокси-2-метил-5,7-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,11,12,13-гексагидро-4,11-метанопиразоло [4,3-e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-8-карбоксамида и (11S)-6-гидрокси-1-метил-5,7-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,5,7,11,12,13-гексагидро-4,11-метанопиразоло[4,3-e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-8-карбоксамида (**85-1** и **85-2**):

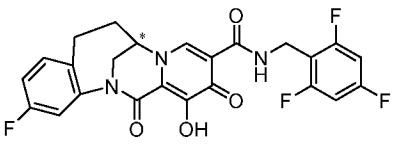
[0571] Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогично соединению **28** с использованием (S)-2-метил-2,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло [4,3-b]азепин-6-амина или (S)-1-метил-1,4,5,6,7,8-гексагидропиразоло [4,3-b]азепин-6-амина (**85c-1** или **85c-2**) вместо 1,4-оксазепан-6-амина, и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-

((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата с региохимией **85-1**, подтвержденной 2D-ЯМР.

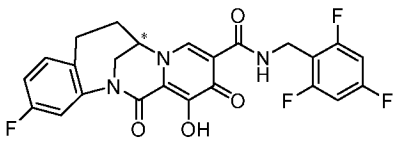
[0572] **85-1**: МС (*m/z*) 474,10 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 2H), 4,92 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,09 (dd, J = 14,9, 1,6 Гц, 1H), 3,89 (dd, J = 14,8, 2,5 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,83 – 2,66 (m, 2H), 2,64 – 2,54 (m, 1H), 1,66 – 1,52 (m, 1H).

[0573] **85-2**: МС (*m/z*) 474,10 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 2H), 4,94 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,08 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,97 – 2,70 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 1H) 1,73 – 1,56 (m, 1H).

Пример 83: Получение (12R)-3-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12S)-3-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (86-1 и 86-2):



86-1



86-2

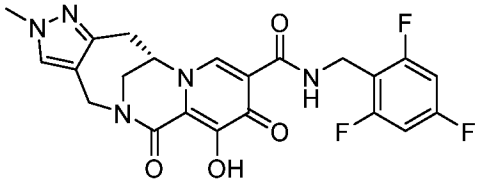
[0574] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **43-1** и **43-2** с использованием 8-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она вместо 6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она.

[0575] **86-1**: МС (*m/z*) 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,29 – 7,15(m, 4H), 4,89 (m, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,15 (dd, J =

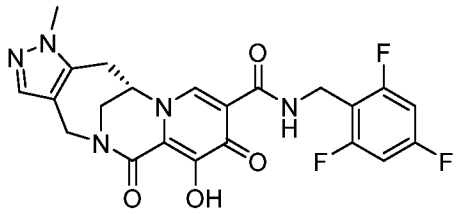
14,8, 2,0 Гц, 1H), 3,80 (dd, J = 14,8, 2,1 Гц, 1H), 2,89 – 2,77 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H).

[0576] **86-2**: МС (*m/z*) 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,24 – 7,10 (m, 2H), 4,93 – 4,86 (m, 1H), 4,59 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,15 (dd, J = 14,8, 2,0 Гц, 1H), 3,80 (dd, J = 14,8, 2,1 Гц, 1H), 2,92 – 2,77 (m, 1H), 2,77 – 2,65 (m, 1H), 2,25 (s, 1H), 2,06 (dd, J = 15,2, 6,7 Гц, 1H).

Пример 84: (12S)-7-гидрокси-2-метил-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,4,6,8,12,13-гексагидро-5,12-метанопиразоло[4,3-f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамид и (12S)-7-гидрокси-1-метил-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,6,8,12,13-гексагидро-5,12-метанопиразоло[4,3-f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамид (87-1 и 87-2):



87-1



87-2

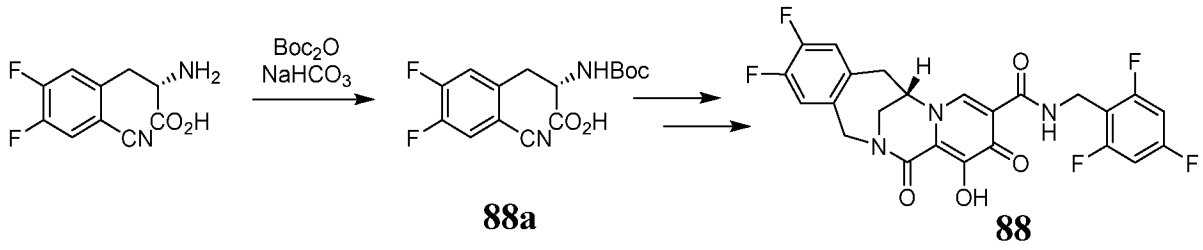
[0577] Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогично соединениям **85-1** и **85-2** с использованием бензил-(3S)-3-(бензилоксикарбониламино)-5-оксо-азепан-1-карбоксилата вместо бензил-(3S)-3-(бензилоксикарбониламино)-6-оксо-азепан-1-карбоксилата, и региохимия указана на основании обозначений **85-1** и **85-2**.

[0578] **87-1:** МС (*m/z*) 474,10 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,55 (d, *J* = 19,1 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 – 7,14 (m, 2H), 5,20 (t, *J* = 15,6 Гц, 1H),

5,01 (dd, *J* = 8,0, 5,5 Гц, 1H), 4,58 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 4,20 – 3,76 (m, 2H), 3,74 – 3,63 (m, 4H), 3,53 (dd, *J* = 16,3, 8,5 Гц, 1H), 2,73 (dd, *J* = 16,4, 5,5 Гц, 1H).

[0579] **87-2:** МС (*m/z*) 474,16 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,56 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,92 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 5,43 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,29 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 1H), 3,90 – 3,81 (m, 5H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,00 – 2,82 (m, 1H).

Пример 85: Получение (6S)-9,10-дифтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (88):



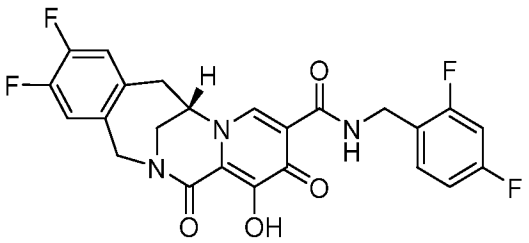
Синтез (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-циано-4,5-дифторфенил)пропановой кислоты (**88a**):

[0580] К раствору (S)-2-амино-3-(2-циано-4,5-дифторфенил)пропановой кислоты (0,500 г, 2,21 ммоль) и Boc_2O (0,724 г, 3,32 ммоль) в ТГФ (13 мл) добавляли $NaHCO_3$ (0,680 г, 8,09 ммоль) и воду (40 мл). Суспензию перемешивали в течение ночи при к.т. Реакционную смесь разбавляли Et_2O и разделяли фазы. Водную фазу подкисляли с помощью 0,5 М HCl и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 325,17 $[M-H]^-$.

Синтез (6S)-9,10-дифтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (**88**):

[0581] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **70** с использованием (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-циано-4,5-дифторфенил)пропановой кислоты (**88a**) вместо (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-цианофенил)пропановой кислоты. МС (*m/z*) 506,20 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 11,6, 8,2 Гц, 1H), 7,29 (dd, J = 11,6, 8,2 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,47 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 4,98 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,62 (dd, J = 14,8, 2,8 Гц, 1H), 3,37 (dd, J = 15,1, 7,3 Гц, 1H), 2,86 (dd, J = 15,2, 7,6 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,26 (tt, J = 8,9, 6,3 Гц), -112,59 (t, J = 7,2 Гц), -141,08 (ddd, J = 20,0, 11,1, 8,3 Гц), -141,92 (dt, J = 21,0, 10,0 Гц).

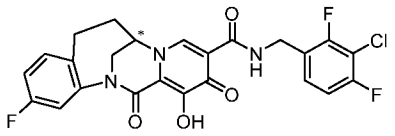
Пример 86: Получение (6S)-N-(2,4-дифторбензил)-9,10-дифтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (89):



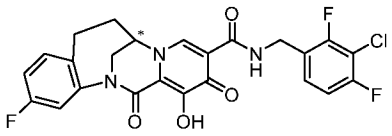
[0582] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **88**, используя метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилат вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 488,17 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,31 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,42 (ddt, J = 11,7, 7,6, 3,7 Гц, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,07

(td, J = 7,8, 2,2 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 5,00 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,62 (dd, J = 14,7, 2,8 Гц, 1H), 3,38 (dd, J = 15,1, 7,3 Гц, 1H), 2,87 (dd, J = 15,1, 7,5 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,37 (q, J = 7,7 Гц), -114,99 (q, J = 8,7 Гц), -141,07 (dt, J = 20,8, 9,9 Гц), -141,90 (dd, J = 22,7, 10,5 Гц).

Пример 87: Получение (12R)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-3-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (12S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-3-фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-6,8,13,14-тетрагидро-12H-5,12-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (90-1 и 90-2):



90-1



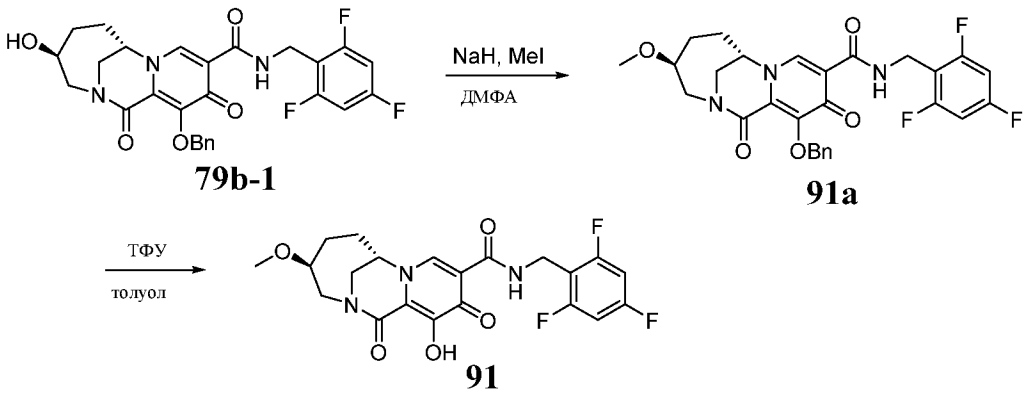
90-2

[0583] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **86-1** и **86-2** с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((3-хлор-2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата.

[0584] **90-1:** МС (*m/z*) 504,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,33 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 4,79 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

[0585] **90-2:** МС (*m/z*) 504,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,32 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

Пример 88: Получение (4S,7S)-12-гидрокси-4-метокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (91):



Синтез (4S,7S)-12-(бензилокси)-4-метокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**91a**):

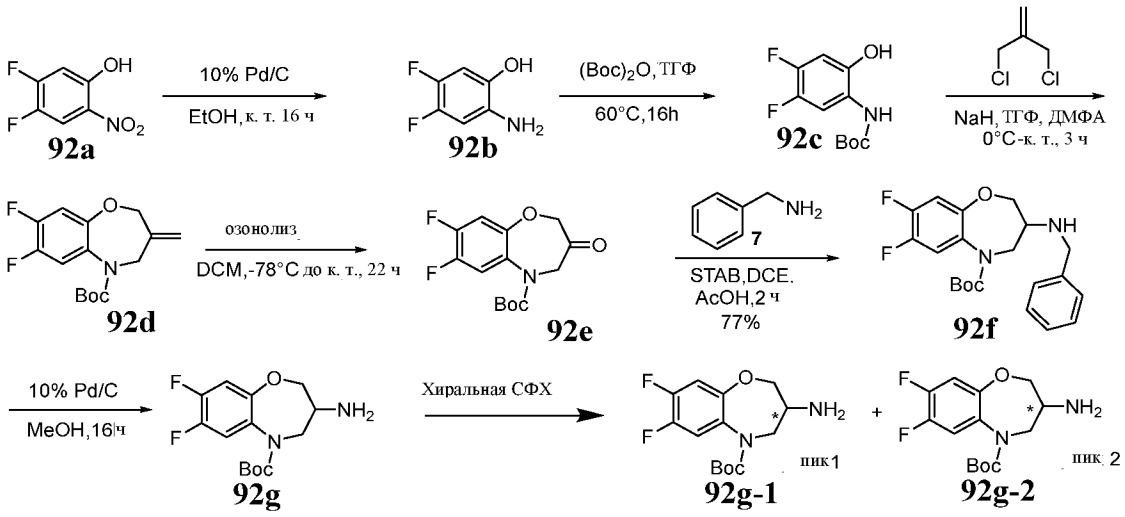
[0586] NaH (60%, 3,3 мг) добавляли к раствору (4S,7S)-12-(бензилокси)-4-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**79b-1**, 11 мг, 0,021 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0 °C. Через 20 минут добавляли MeI (7 мкл, 0,027 ммоль, 1,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 минут. Реакционную неочищенную смесь разбавляли EtOAc и промывали нас. раствором $NaHCO_3$. Органический слой концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя 10-60% ацетонитрилом (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 542,27 $[M+H]^+$.

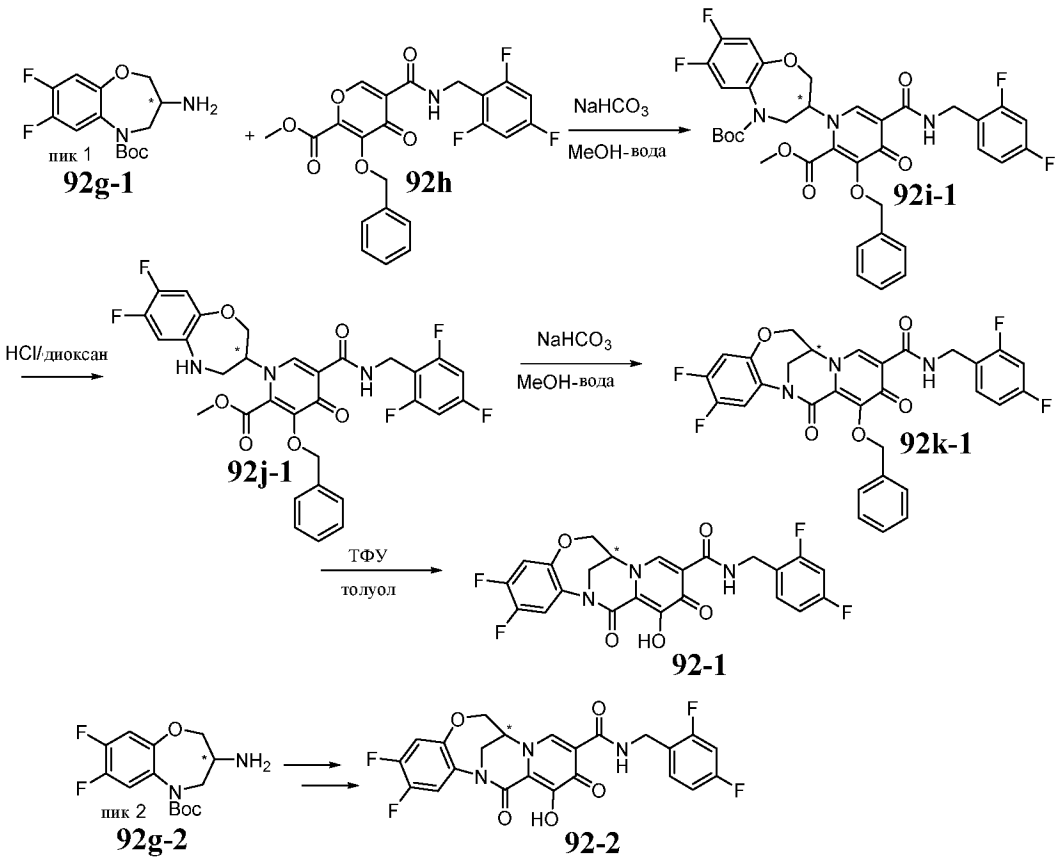
Синтез (4S,7S)-12-гидрокси-4-метокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**91**):

[0587] ТФУ (0,5 мл) добавляли к раствору (4S,7S)-12-(бензилокси)-4-метокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-

а][1,4]диазонин-10-карбоксамида(**91a**, 2 мг) в толуоле (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакционную смесь концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя с помощью 10-60% ацетонитрила в воде (0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (**91**). МС (*m/z*) 452,22 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8,39 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 6,68 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,88 – 4,51 (m, 2H), 4,37 – 4,21 (m, 1H), 3,84 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,60 – 3,46 (m, 1H), 3,30 (d, J = 36,8 Гц, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H).

Пример 89: Получение (6R)- и (6S)-N-(2,4-дифторбензил)-10,11-дифтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[b]пиридо[2,1-f][1,4,7]оксадиазонин-3-карбоксамида (92-1, 92-2):





Синтез 2-амино-4,5-дифторфенола (**92b**):

[0588] 10% Pd/C медленно добавляли к раствору 4,5-дифтор-2-нитрофенола (**92a**, 20 г, 114,2 ммоль) в этаноле (200 мл) в инертной атмосфере в аппарате Парра и гидрировали при давлении 30 Psi (примерно 207 кПа) при к.т. в течение 16 часов. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (30% EtOAc в петролейном эфире). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и слой целита промывали этанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, обработанного 5% EtOAc в гексане с получением 2-амино-4,5-дифторфенола (**92b**). МС (*m/z*) 146,13 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)карбамата (**92c**):

[0589] Ангидрид Boc (136,45 ммоль, 31,3 мл, 1,5 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору 2-амино-4,5-дифторфенола (**92b**) (90,96 ммоль, 13,20 г) в ТГФ (132 мл) при

комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии (с применением 100-200 силикагеля, 8% EtOAc/гексан в качестве элюента) с получением трет-бутил-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)карбамата (**92c**). МС (*m/z*) 244,16 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-7,8-дифтор-3-метилен-3,4-дигидробензо [b][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилата (**92D**):

[0590] NaH (60% в масле, 158,5 ммоль, 6,3 г, 2,4 эквив) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору 3-хлор-2-(хлорметил)проп-1-ена (79,5 ммоль, 9,2 мл, 1,2 эквив) в ДМФА (178 мл) при 0 °C. К реакционной смеси по каплям добавляли раствор трет-бутил-(4,5-дифтор-2-гидроксифенил)карбамата (**92c**, 66,23 ммоль, 16,2 г) в ТГФ (162 мл) при 5-10 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. Смесь разбавляли холодной водой и дважды экстрагировали МТБЭ. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием 100-200 силикагеля, элюента 5% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил-7,8-дифтор-3-метилен-3,4-дигидробензо [b][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилата (**92d**). МС (*m/z*) 298,24 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-7,8-дифтор-3-оксо-3,4-дигидробензо [b][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилата (**92E**):

[0591] Озоновый газ барботировали через раствор трет-бутил-7,8-дифтор-3-метилен-3,4-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-5 (2H)-карбоксилата (**92d**, 30,45 ммоль, 12 г) в ДХМ (1800 мл) при -78 °C до тех пор, пока не сохранялся синий цвет. Затем через реакционную смесь пропускают газообразный кислород для удаления избытка O_3 до получения бесцветного раствора. К реакционной смеси добавляли диметилсульфид при -78 °C.

Полученную реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (с применением 100-200 силикагеля, 10% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил-7,8-дифтор-3-оксо-3,4-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилата (**92e**). ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

Синтез трет-бутил-3-(бензиламино)-7,8-дифтор-3,4-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилата (**92f**):

[0592] Бензиламин (53,5 ммоль, 5,83 мл, 2 экв.) и уксусную кислоту (2,96 мл) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-7,8-дифтор-3-оксо-3,4-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилата (**92e**, 26,73 ммоль, 8 г) в дихлорэтане (80 мл) и перемешивали при кт в течение 30 мин. Триацетоксиборгидрид натрия (53,46 ммоль 11,3 г, 2 экв.) добавляли одной порцией в атмосфере N_2 и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу охлаждали до 0 °C и гасили холодной водой и разбавляли дихлорметаном. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колонки на силикагеле (100-200 меш) с 20% EtOAc в ПЭТ-эфире с получением трет-бутил-3-(бензиламино)-7,8-дифтор-3,4-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилата (**92f**). МС (*m/z*) 391,37 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-3-амино-7,8-дифтор-3,4-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилата (**92g**):

[0593] 10% Pd/C (1,0 г) медленно добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(бензиламино)-7,8-дифтор-3,4-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-5 (2H)-карбоксилата (**92f**,

13,3 ммоль, 5,2 г) в метаноле (52 мл) в инертной атмосфере. Реакционную смесь перемешивали при кт под давлением баллона с газообразным водородом в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Целитный слой промывали метанолом и фильтрат концентрировали и очищали с помощью колонки на силикагеле (с применением 100-200 силикагеля, 3% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил-3-амино-7,8-дифтор-3,4-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилата (**92g**). МС (*m/z*) 301,15 $[M+H]^+$.

[0594] **92g** разделяли на отдельные энантиомеры с помощью хиральной ВЭЖХ (хроматография СФХ на IG 4,6x100 мм 5 мкм, элюируя 15% EtOH-NH_3, 3 мл/мин, скорость потока 100 бар, 40 °C, 5 мкл) с получением **92g-1** и **92g-2**.

Синтез трет-бутил-3-(3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-2-(метоксикарбонил)-4-оксопиридин-1(4H)-ил)-7,8-дифтор-3,4-дигидробензо[b][1,4]оксазепин-5(2H)-карбоксилата (**92i-1**):

[0595] Смесь трет-бутил-3-амино-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-5-карбоксилата (**92g-1**, 0,200 г, 0,666 ммоль), метил-3-бензилокси-5-[(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-4-оксопиран-2-карбоксилата (**92h**, 286 мг, 0,666 ммоль) и бикарбоната натрия (559 мг, 6,66 ммоль) в воде (10 мл) и MeOH (25 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 2 часа смесь концентрировали, остаток разбавляли водой (40 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (40 мл x 3). Органические экстракты объединяли, сушили с сульфатом магния и концентрировали. Неочищенный продукт использовали для следующей реакции без дополнительной очистки при 100% выходе. МС (*m/z*) 711,95 $[M+H]^+$.

Синтез метил-3-(бензилокси)-1-(7,8-дифтор-2,3,4,5-тетрагидробензо [b][1,4]оксазепин-3-ил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (**92j-1**):

[0596] К раствору неочищенного трет-бутил-3-[3-бензилокси-5-[(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-2-метоксикарбонил-4-оксо-1-пиридил]-7,8-дифтор-3,4-дигидро-2H-1,5-бензоксазепин-5-карбоксилата (**92i-1**, 0,473 г, 0,665 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 4 н. HCl (4 М, 1,64 мл, 6,57 ммоль) в диоксане и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор концентрировали и затем неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 611,98 $[M+H]^+$.

N-(2,4-дифторбензил)-10,11-дифтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[b]пиридо[2,1-f][1,4,7]оксадиазонин-3-карбоксамид (**92-1**):

[0597] Неочищенный метил-3-бензилокси-5- [(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-1-(7,8-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензоксазепин-3-ил)-4-оксо-пиридин-2-карбоксилат(**92j-1**, 0,406 г, 0,664 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл). К раствору добавляли DBU (0,505 г, 3,32 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 50 °C. Через 2 часа неочищенный продукт концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (1 мл) и очищали с помощью колонки с силикагелем (40 g), элюируя с помощью ДХМ/MeOH с получением 1-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-10,11-дифтор-2,14-диоксо-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[b]пиридо[2,1-f][1,4,7]оксадиазонин-3-карбоксамида (**92k-1**). МС (*m/z*) 580,01 $[M+H]^+$.

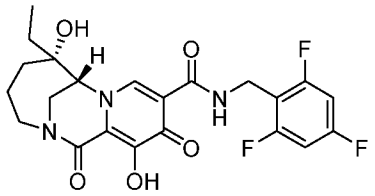
[0598] Затем продукт (**92k-1**) разбавляли в толуоле (5 мл) и добавляли ТФУ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали, разбавляли MeOH, фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой, элюируя 0-100% ацетонитрил/вода (0,1% ТФУ) с получением N-[(2,4-дифторфенил)метил]-4,5-дифтор-15-гидрокси-14,17-диоксо-8-окса-1,11-диазатетрацикло [8.7.1.02,7.011,16]октадека-2(7),3,5,12,15-пентаен-13-карбоксамида (**92-1**). МС (*m/z*)

488,38 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,06 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,46 – 7,31 (m, 2H), 7,20 – 7,06 (m, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 1H), 6,87 – 6,77 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,65 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 4,22 – 4,10 (m, 2H), 4,07 – 3,92 (m, 2H).

[0599] **92-2** был получен аналогично **92-1**, используя **92g-2** вместо **92g-1**.

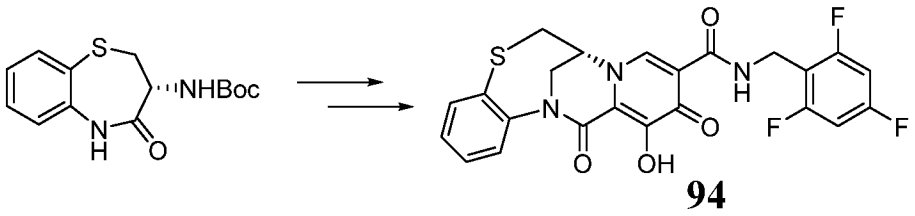
[0600] МС (*m/z*) 490,16 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,06 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,46 – 7,32 (m, 2H), 7,02 – 6,92 (m, 1H), 6,87 – 6,72 (m, 2H), 4,77 – 4,56 (m, 4H), 4,21 – 4,09 (m, 2H), 4,08 – 3,96 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 7,4, 4,9 Гц, 1H).

Пример 90: Получение 6S,7R)-6-этил-6,12-дигидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (93):



[0601] Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично соединению 77 с использованием метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 466,46 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,46 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,27 – 7,14 (m, 2H), 4,64 – 4,46 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,11 (dt, J = 12,8, 8,6 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 15,3, 2,9 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 15,2, 1,8 Гц, 1H), 3,14 – 2,93 (m, 1H), 1,76 (dt, J = 17,2, 8,5 Гц, 3H), 1,55 (dt, J = 14,3, 6,9 Гц, 2H), 1,09 (dd, J = 14,6, 11,8 Гц, 1H), 0,88 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

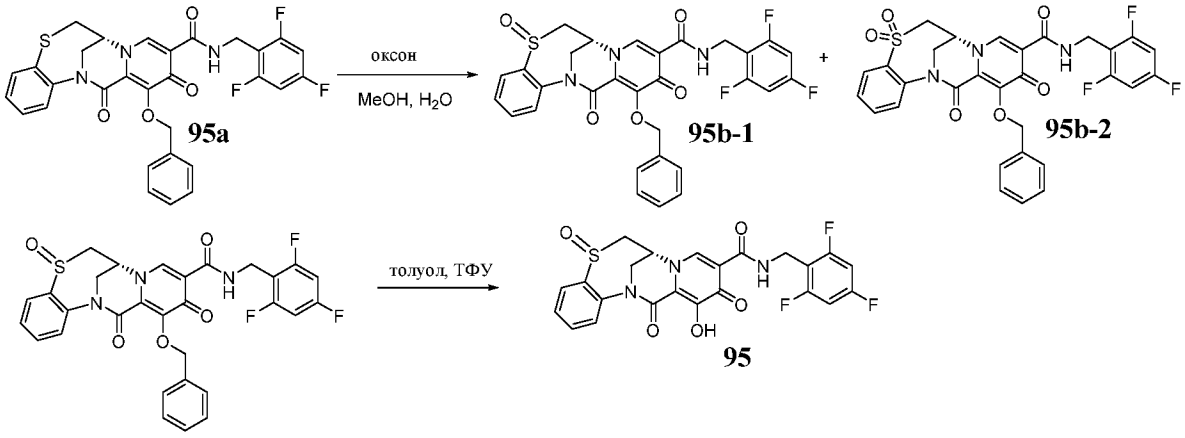
Пример 91: Получение (6R)-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[b]пиридо[2,1-f][1,4,7]тиадиазонин-3-карбоксамида (94):



94

[0602] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **43-1** с использованием трет-бутил-(R)-(4-оксо-2,3,4,5-тетрагидробензо [b][1,4]тиазепин-3-ил)карбамата (Organic Preparation and Procedures International, 34(4), 405-415, 2002) вместо 6-фтор-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)карбамата (**43C**). МС (*m/z*) 488,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,33 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,54 (ddd, J = 10,7, 7,8, 1,4 Гц, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,66 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,67 (tt, J = 14,5, 7,1 Гц, 2H), 4,29 – 4,12 (m, 2H), 3,39 (dd, J = 15,3, 4,5 Гц, 1H), 3,24 (dd, J = 15,3, 6,0 Гц, 1H).

Пример 92: Получение (6R)-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[b]пиридо[2,1-f][1,4,7]тиадиазонин-3-карбоксамида 8-оксида (95):



Синтез (6R)-1-(бензилокси)-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[b]пиридо[2,1-f][1,4,7]тиадиазонин-3-карбоксамида (**95a**):

[0603] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **94** и выделяли в виде бензилзащищенного спирта, после чего снимали защиту ТФУ.

Синтез (6R)-1-(бензилокси)-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[b]пиридо[2,1-f][1,4,7]тиадиазонин-3-карбоксамида 8-оксида и (6R)-1-(бензилокси)-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[b]пиридо[2,1-f][1,4,7]тиадиазонин-3-карбоксамида 8,8-диоксида (**95b-1** и **95b-2**):

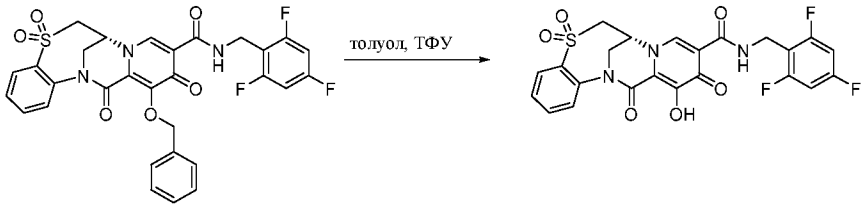
[0604] В раствор (6R)-1-(бензилокси)-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо [b]пиридо[2,1-f][1,4,7]тиадиазонин-3-карбоксамида (**95a**, 135 мг, 0,235 ммоль) в MeOH (16 мл) добавляли раствор оксона (395 мг) в воде (10 мл) при к.т. Через 1 ч растворитель удаляли и экстрагировали этилацетатом (100 мл). После удаления растворителя остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением указанных в заголовке соединений (**95b-1** и **95b-2**). 95b-1: МС (*m/z*) 594,1 $[M+H]^+$; 95b-2: МС (*m/z*) 610,1 $[M+H]^+$.

Синтез (6R)-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[b]пиридо[2,1-f][1,4,7]тиадиазонин-3-карбоксамида 8-оксида (**95**):

[0605] К раствору (6R)-1-(бензилокси)-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[b]пиридо[2,1-f][1,4,7]тиадиазонин-3-карбоксамида 8-оксида (**95a-1**, 78 мг, 0,131 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи растворитель и избыток ТФУ удаляли и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (**95**). МС (*m/z*) 504,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,08 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,66 (dt, J = 11,3, 3,7 Гц, 3H), 7,21 – 7,13

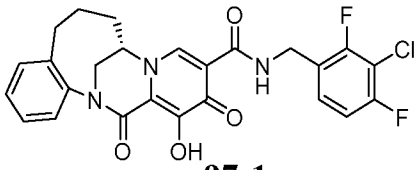
(m, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,68 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,35 – 4,28 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 14,3, 4,4 Гц, 1H), 3,39 (dd, J = 14,3, 5,9 Гц, 1H).

Пример 93: Получение (6R)-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[b]пиридо[2,1-f][1,4,7]тиадиазонин-3-карбоксамида 8,8-диоксида (96):

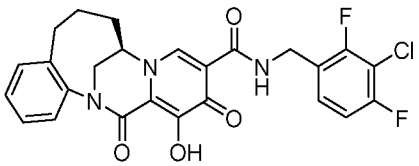


[0606] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **95**, используя (6R)-1-(бензилокси)-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо [b]пиридо[2,1-f][1,4,7]тиадиазонин-3-карбоксамид 8,8-диоксид (**95b-2**) вместо (6R)-1-(бензилокси)-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,6,7,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[b]пиридо[2,1-f][1,4,7]тиадиазонин-3-карбоксамида 8-оксида (**95b-1**). МС (*m/z*) 520,1 $[M+H]^+$.^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,66 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (t, J = 4,7 Гц, 2H), 4,48 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 2H).

Пример 94: Получение (6S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-1-гидрокси-2,15-диоксо-2,6,7,8,9,15-гексагидро-6,14-метанобензо [e]пиридо[1,2-a][1,4]диазецин-3-карбоксамида и (6R)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-1-гидрокси-2,15-диоксо-2,6,7,8,9,15-гексагидро-6,14-метанобензо[e]пиридо[1,2-a][1,4]диазецин-3-карбоксамида (97-1 и 97-2):



97-1



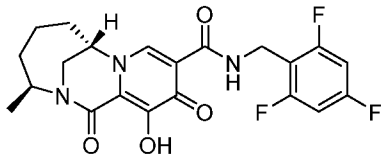
97-2

[0607] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **80-1** и **80-2**, используя метил-3-(бензилокси)-5-((3-хлор-2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилат вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата.

[0608] **97-1**: МС (*m/z*) 500,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d$_4$) δ 8,52 (s, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 5H), 7,09 (td, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,50 – 4,39 (m, 1H), 3,95 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,17 – 2,94 (m, 2H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,92 (t, J = 9,9 Гц, 2H).

[0609] **97-2**: МС (*m/z*) 500,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d$_4$) δ 8,52 (s, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 5H), 7,09 (td, J = 8,7, 1,6 Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,50 – 4,39 (m, 1H), 3,95 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,17 – 2,94 (m, 2H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,92 (t, J = 9,9 Гц, 2H).

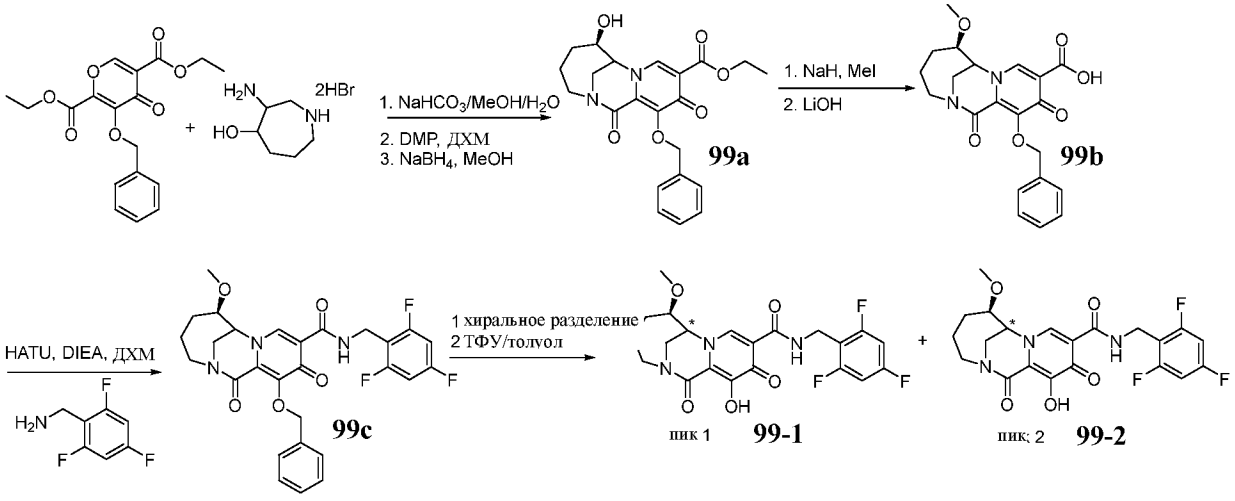
Пример 95: Получение (*3S,7S*)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (98):



[0610] Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично соединению **52-1** с использованием метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-

пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 418,23 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 7,02 – 6,84 (m, 2H), 4,72 – 4,63 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60 – 4,52 (m, 1H), 3,75 (t, J = 1,6 Гц, 2H), 2,15 (td, J = 15,7, 14,9, 7,9 Гц, 2H), 1,93 (ddt, J = 18,8, 15,6, 4,3 Гц, 1H), 1,74 (ddt, J = 15,3, 7,7, 3,9 Гц, 1H), 1,51 (dt, J = 14,8, 11,1 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,22 – 1,04 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол-d_4) δ -78,28, -113,93 (ddd, J = 15,4, 8,5, 6,7 Гц), -116,86 (q, J = 8,4 Гц).

Пример 96: Получение (7S)-12-гидрокси-6-метокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7R)-12-гидрокси-6-метокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (99-1 и 99-2):



Синтез этил-12-(бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксилата (**99a**):

[0611] Этил-12-(бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксилат получали аналогично соединению **28a** с использованием 3-аминоазепан-4-ола дигидробромида вместо 1,4-оксазепан-6-амина и

диэтил-3-(бензилокси)-4-оксо-4H-пиран-2,5-дикарбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((3-хлор-2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата с последующим окислением DMP и восстановлением $NaBH_4$ (выборочно) с получением 99a в виде рацемической смеси. МС (*m/z*) 413,24 $[M+H]^+$.

Синтез 12-(бензилокси)-6-метокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоновой кислоты (**99b**):

[0612] Этил-(6R)-12-(бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксилат (**99a**, 255 мг, 0,62 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (10 мл) и охлаждали до 0 °C. NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 50 мг, 1,24 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего добавляли йодметан (0,077 мл, 1,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 20 мин, затем гасили насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ, элюируя с помощью ACN/вода (w/0,1 % ТФУ) с получением этил-12-(бензилокси)-6-метокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксилата. Этот продукт перемешивали с LiOH (67 мг, 1,6 ммоль) в ТГФ/MeOH/воде (3 мл/2 мл/1 мл). Через 20 минут pH доводили до 3 с помощью 1 н. соляной кислоты и продукт экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке продукта (**99b**), который переносили далее без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 399,22 $[M+H]^+$.

Синтез 12-(бензилокси)-6-метокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**99C**):

[0613] 12-(Бензилокси)-6-метокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоновую кислоту (**99b**, 115 мг, 0,29 ммоль) и HATU (219 мг, 0,58 ммоль) в 5 мл метиленхлорида перемешивали при комнатной температуре, при это медленно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,25 мл, 1,44 ммоль) с последующим медленным добавлением (2,4,6-трифторфенил)метанамина (46,5 мг, 0,29 ммоль) в 0,2 мл ДМФА. После завершения реакции смесь разделяли между метиленхлоридом и водой. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя с помощью (MeCN/вода с 0,1% ТФУ), и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (**99c**). МС (*m/z*) 542,32 $[M+H]^+$.

Синтез (7S)- и (7R)-12-гидрокси-6-метокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**99-1** и **99-2**):

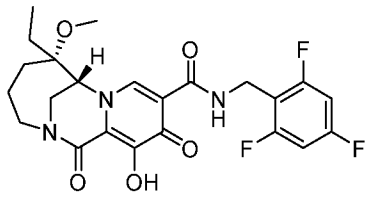
[0614] 12-(Бензилокси)-6-метокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**98c**) разделяли на его отдельные диастереомеры с помощью препаративной хроматографии СФХ на колонке OD-H с использованием EtOH-NH_3 в качестве сорастворителя. Отделенные энантиомеры растворяли в 1,5 мл толуола и 1,5 мл ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования очистка с помощью препаративной ВЭЖХ при элюировании с помощью (MeCN/вода с 0,1% ТФУ) обеспечивала указанное в заголовке соединение.

[0615] **99-1**: МС (*m/z*) 452,18 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,20 (q, J = 8,7 Гц, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Гц,

2H), 4,20 – 4,10 (m, 1H), 3,94 – 3,85 (m, 1H), 3,63 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 3,53 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,12 (dd, J = 13,0, 7,4 Гц, 1H), 1,89 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,81 (s, 1H), 0,87 (t, J = 12,1 Гц, 1H).

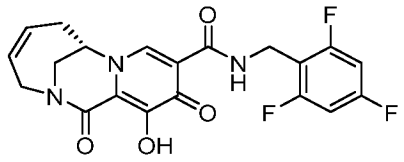
[0616] **99-2**: МС (*m/z*) 452,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,40 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 2H), 4,87 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,20 – 4,08 (m, 1H), 3,90 (dd, J = 15,0, 3,1 Гц, 1H), 3,63 (dd, J = 15,1, 1,7 Гц, 1H), 3,56 – 3,46 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (dd, J = 12,9, 7,3 Гц, 1H), 1,89 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 0,89 (q, J = 12,0 Гц, 1H).

Пример 97: Получение (6S,7R)-6-этил-12-гидрокси-6-метокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (100):



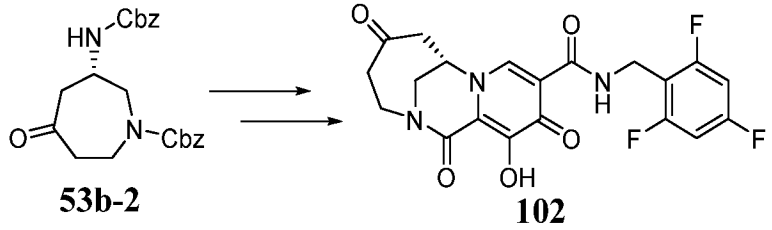
[0617] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединениям **99-1** и **99-2** с использованием (3R,4S)-3-амино-4-этилазепан-4-ола (**77a**) вместо 3-аминоазепан-4-ола; дигидробромида, стереоизомерия подтверждена кристаллической структурой. МС (*m/z*) 480,17 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 10,39 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,19 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 4,53 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,20 – 4,06 (m, 1H), 3,74 (t, J = 16,4 Гц, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,93 (s, 4H), 1,75 (ddd, J = 46,6, 16,0, 9,3 Гц, 5H), 1,10 (s, 0H), 0,89 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 98: Получение (7S)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (101):



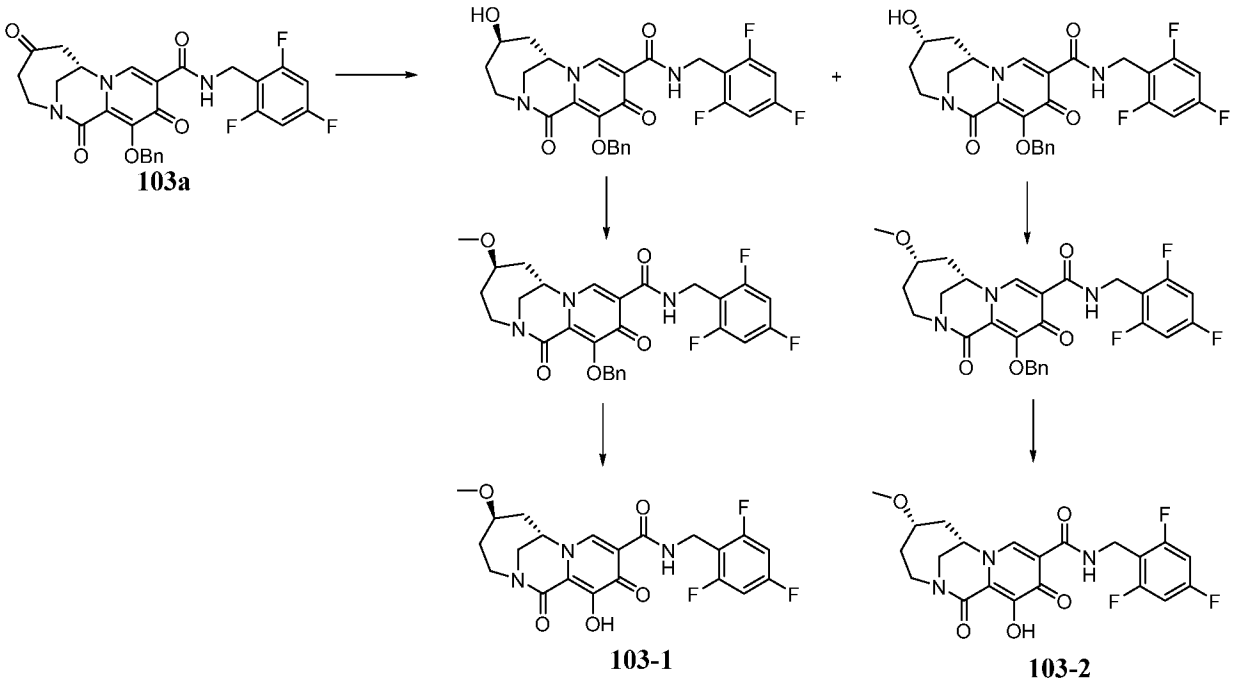
[0618] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **47-1** с использованием метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 420,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,34 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,61 (m, 2H), 4,95 (d, J = 18,1 Гц, 1H), 4,77 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,83 – 3,65 (m, 2H), 3,03 (dt, J = 16,7, 8,0 Гц, 1H), 2,40 (d, J = 18,6 Гц, 1H).

Пример 99: Получение (7S)-12-гидрокси-1,4,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (102):



[0619] Указанное в заголовке соединение синтезировали с помощью способа, аналогичного способу, описанному в соединении **78**, начиная с бензил-(S)-3-(((бензилокси) карбонил)амино)-5-оксоазепан-1-карбоксилата (**53b-2**) вместо бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-оксоазепан-1-карбоксилата (**53b-1**). МС (*m/z*) 436,25 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,29 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,06 – 6,77 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,39 (dt, J = 10,6, 7,9 Гц, 1H), 4,10 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,32 – 3,08 (m, 2H), 2,90 – 2,44 (m, 4H).

Пример 100: Получение (5R,7S)-12-гидрокси-5-метокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (5S,7S)-12-гидрокси-5-метокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (103-1 и 103-2):



[0620] (7S)-12-(Бензилокси)-1,5,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**103a**) получали аналогично соединению **102**, и выделяли в виде бензил-защищенного спирта после чего снимали защиту ТФУ.

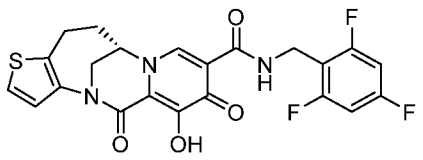
[0621] Указанные в заголовке соединения синтезировали с использованием последовательных процедур, аналогичных соединениям **79b-1** и **79b-2**, с последующим соединением **91**, начиная с (7S)-12-(бензилокси)-1,5,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**103a**) вместо (7S)-12-(бензилокси)-1,4,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-

гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**79a**), стереохимия указана произвольно.

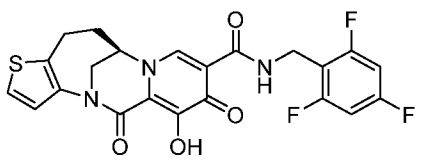
[0622] **103-1:** МС (*m/z*) 452,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8,39 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 6,68 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,88 – 4,51 (m, 2H), 4,37 – 4,21 (m, 1H), 3,84 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,60 – 3,46 (m, 1H), 3,30 (d, J = 36,8 Гц, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H).

[0623] **103-2:** МС (*m/z*) 452,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8,39 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 6,68 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,88 – 4,51 (m, 2H), 4,37 – 4,21 (m, 1H), 3,84 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,60 – 3,46 (m, 1H), 3,30 (d, J = 36,8 Гц, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 2H).

Пример 101: Получение (11S)-6-гидрокси-5,7-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-5,7,12,13-тетрагидро-11H-4,11-метанопиридо[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4]диазонин-8-карбоксамида и (11S)-6-гидрокси-5,7-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-5,7,12,13-тетрагидро-11H-4,11-метанопиридо[1,2-a]тиено[3,2-e][1,4]диазонин-8-карбоксамида (104-1 и 104-2):



104-1



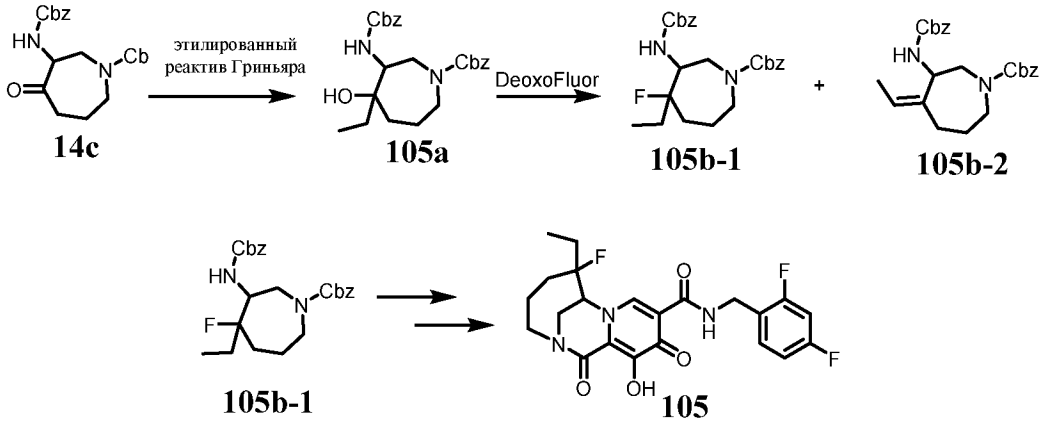
104-2

[0624] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **80-1** и **80-2** с использованием трет-бутил-(S)- или (R)-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиено [3,2-b]азепин-6-ил)карбамата (разделяли с использованием СФХ (колонка AZ-H, 15%MeOH)) вместо трет-бутил-(S)- или (R)-(1,2,3,4,5,6-гексагидробензо[b]азоцин-3-ил)карбамата (**80b-1** или **80b-2**).

[0625] **104-1:** МС (*m/z*) 476,16 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,41 – 10,15 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,34 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,95 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,14 – 3,92 (m, 2H), 3,05 – 2,83 (m, 2H), 2,72 – 2,55 (m, 2H), 1,86 – 1,69 (m, 1H).

[0626] **104-2:** МС (*m/z*) 476,21 $[M+H]^+$. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,52 - 10,09 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 7,22 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,95 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,13 - 3,93 (m, 2H), 3,06 - 2,82 (m, 2H), 2,72 - 2,55 (m, 2H), 1,87 - 1,66 (m, 1H).

Пример 102: Получение N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (105):



Синтез бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-этил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата (**105a**):

[0627] Этилированный реактив Гриньяра (1 М в ТГФ, 5,17 мл, 5,17 ммоль) добавляли к раствору бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-оксоазепан-1-карбоксилата (**14c**, 820 мг, 2,07 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и хранили в холодильнике в течение ночи. Реакционную смесь оставляли

нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа, затем гасили насыщенным водным NH_4Cl. Ее экстрагировали в этилацетате, промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане с получением указанного в заголовке продукта (**105a**). МС (*m/z*) 427,53 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-этил-4-фторазепан-1-карбоксилата и бензил-(Z)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-этилиденазепан-1-карбоксилата (**105b-1** и **105b-2**):

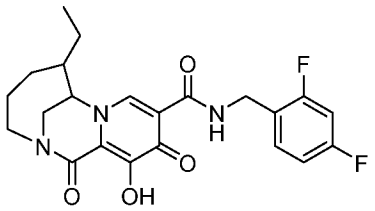
[0628] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединению **13a**, используя бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-этил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилат (**105a**) вместо 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**12a**), региохимия олефина указана произвольно. **105b-1**: МС (*m/z*) 429,39 $[M+H]^+$; **105b-2**: 409,88 $[M+H]^+$.

Синтез N-(2,4-дифторбензил)-6-этил-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**105**):

[0629] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **60-1**, используя бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-этил-4-фторазепан-1-карбоксилат (105b-1) вместо бензил-(3R,4S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фтор-4-метилазепан-1-карбоксилата (**60b-2**). МС (*m/z*) 450,15 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,83 (s, 1H), 10,32 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 4,81 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,63 – 4,48 (m, 2H), 4,17 (q, J = 11,2 Гц, 1H), 3,92 (dd, J = 15,0, 2,6 Гц, 1H), 3,81 (dd, J = 14,9, 1,9 Гц, 1H), 3,17 (dd, J = 13,0,

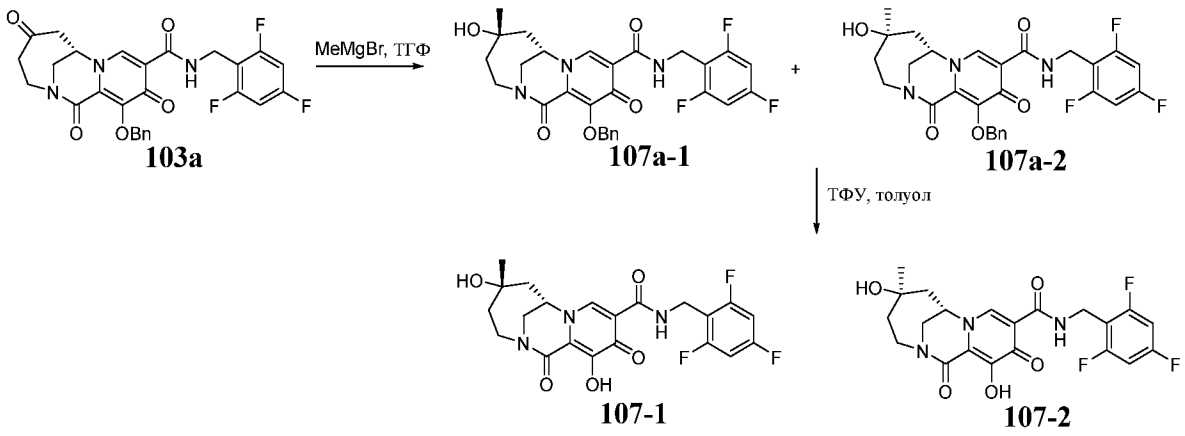
7,7 Гц, 1H), 2,09 (dd, J = 14,9, 8,0 Гц, 2H), 1,93 – 1,72 (m, 2H), 1,36 (ddd, J = 29,4, 7,4 Гц, 7,3 Гц, 1H), 1,26 – 1,04 (m, 1H), 0,80 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 103: Получение N-(2,4-дифторбензил)-6-этил-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (106):



[0630] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **60-1**, используя бензил-(Z)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-этилиденазепан-1-карбоксилат (**105b-2**) вместо бензил-(3R,4S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-фтор-4-метилазепан-1-карбоксилата (**60b-2**). МС (*m/z*) 432,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,40 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,46 – 4,40 (m, 1H), 4,16 (dt, J = 12,3, 5,8 Гц, 1H), 3,79 (qd, J = 15,0, 2,3 Гц, 2H), 3,04 (dt, J = 13,0, 6,2 Гц, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,66 (d, J = 13,4 Гц, 4H), 1,50 – 1,29 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 104: Получение (5S,7S)-5,12-дигидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (5R,7S)-5,12-дигидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (107-1 и 107-2):



Синтез (5S,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (5R,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**107a-1** и **107a-2**)

[0631] При 0 °C MeMgBr (1,4 M в ТГФ, 0,124 мл, 0,37 ммоль) добавляли к (5R,7S)-5,12-дигидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**103a**, 65 мг, 0,124 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли EtOAc. Органический слой концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя 10-60% ацетонитрилом в воде (0,1% ТФУ) с получением указанных в заголовке соединений (**107a-1** и **107a-2**) **в** виде разделенных диастереомеров, а стереоизомеры указаны произвольно. МС (*m/z*) 542,17 $[M+H]^+$.

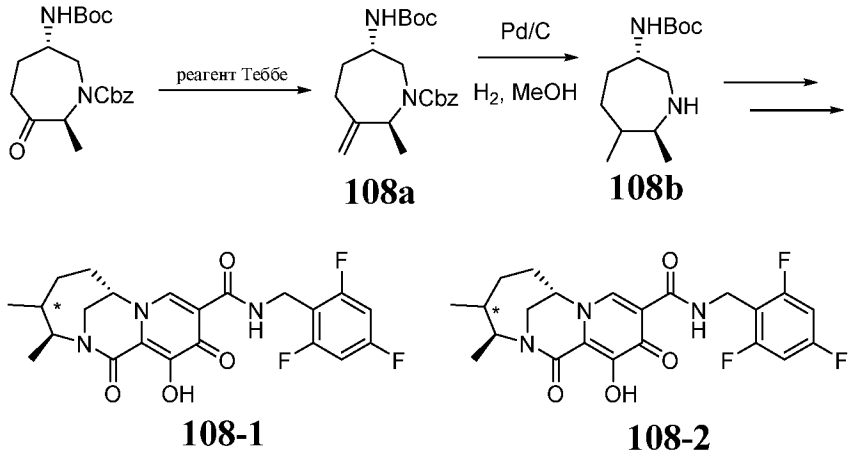
Синтез (5S,7S)-5,12-дигидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (5R,7S)-5,12-дигидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**107-1** и **107-2**)

[0632] ТФУ (0,5 мл) добавляли к раствору (5S,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида или (5R,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**107a-1** или **107a-2**, 3 мг) в толуоле (0,5 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя с помощью 10-60% ацетонитрила в воде (0,1% ТФУ) с получением указанных в заголовке соединений (**107-1** и **107-2**), где стереоизомерия изображена произвольно.

[0633] **107-1**: МС (*m/z*) 452,15 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,00 – 6,78 (m, 2H), 4,61 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,19 (td, J = 12,3, 6,6 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,21 (dd, J = 13,2, 7,4 Гц, 1H), 2,26 – 2,06 (m, 2H), 2,02 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 1H), 1,22 (s, 3H).

[0634] **107-2**: МС (*m/z*) 452,15 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,36 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,46 – 4,12 (m, 2H), 3,79 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,63 (dd, J = 15,9, 9,2 Гц, 1H), 1,94 – 1,67 (m, 2H), 1,58 (dd, J = 15,9, 4,3 Гц, 1H), 1,24 (s, 3H).

Пример 105: Получение (3S,4R,7S)-12-гидрокси-3,4-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (3S,4S,7S)-12-гидрокси-3,4-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (108-1 и 108-2):



Синтез бензил-(2S,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метил-3-метиленазепан-1-карбоксилата (**108a**):

[0635] К раствору бензил-(2S,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метил-3-оксоазепан-1-карбоксилата (240 мг, 0,638 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °C добавляли реагент Теббе (6,4 мл, 0,5 М в толуоле). Реакционную смесь оставляли нагреваться до кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и гасили путем медленного добавления нас. раствора $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения (**108a**).

Синтез трет-бутил-((3S,7S)-6,7-диметилазепан-3-ил)карбамата (**108b**):

[0636] Смесь бензил-(2S,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метил-3-метиленазепан-1-карбоксилата (**108a**, 90 мг, 0,24 ммоль) и Pd/C (23,5 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере, созданной баллоном H_2, перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и остаток использовали впоследствии без дополнительной очистки.

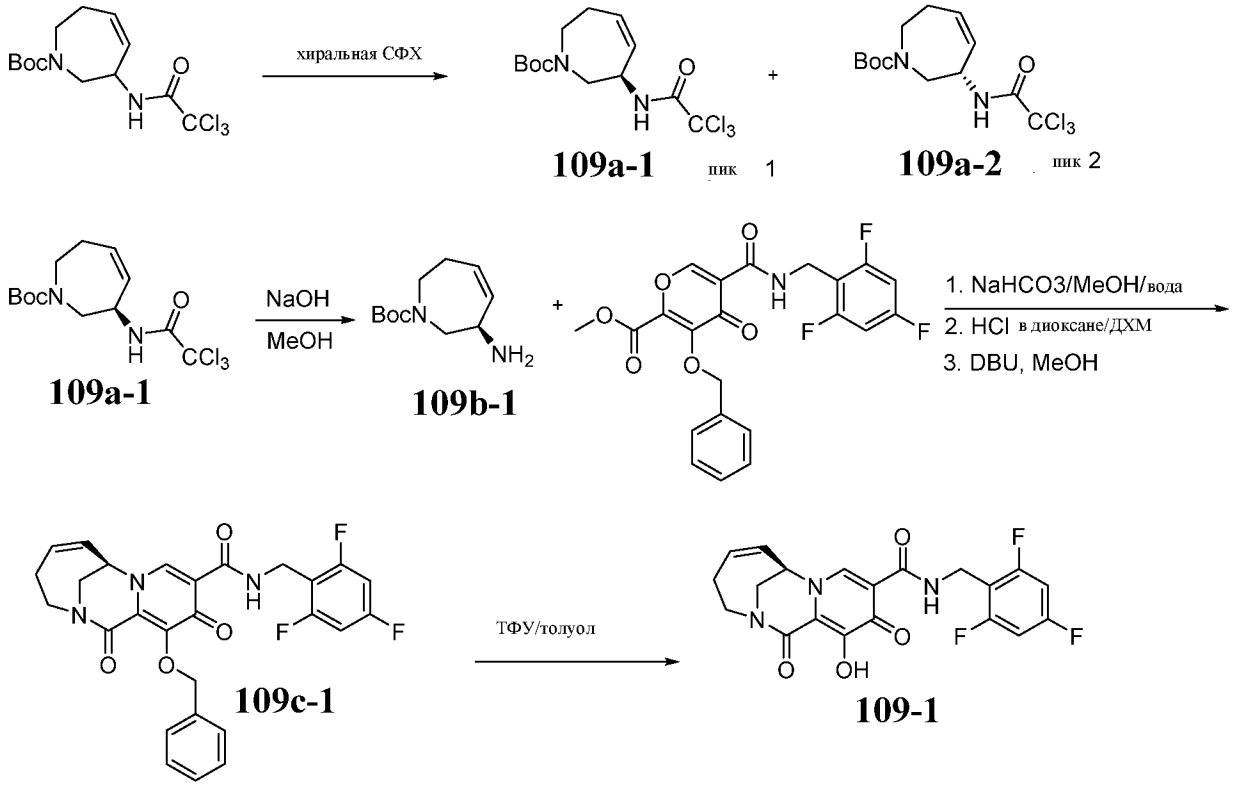
Синтез (3S,4R,7S)- и (3S,4S,7S)-12-гидрокси-3,4-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**108-1** и **108-2**):

[0637] Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогично соединениям **40-1** и **40-2** с использованием трет-бутил-((3S,7S)-6,7-диметилазепан-3-ил)карбамата (**108b**) вместо трет-бутил-((1S,6R)-2-азабицикло[4.2.1]нонан-4-ил)карбамата (**40e**).

[0638] **108-1**: МС (*m/z*) 450,24 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,43 (s, 1H), 6,89 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,66 (s, 3H), 4,19 – 4,01 (m, 1H), 3,89 – 3,67 (m, 2H), 2,06 (q, J = 16,0, 15,5 Гц, 2H), 1,74 (h, J = 6,7 Гц, 1H), 1,50 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 1,32 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,29 – 1,20 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

[0639] **108-2**: МС (*m/z*) 450,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,42 (s, 1H), 6,88 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,78 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,87 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 3,60 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,06 (q, J = 7,8 Гц, 1H), 1,86 – 1,68 (m, 1H), 1,48 (t, J = 13,7 Гц, 2H), 1,23 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 0,95 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 106a: Получение (7R)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (109-1):



Синтез трет-бутил-(R)-3-(2,2,2-трихлорацетамидо)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**109a-1**) и трет-бутил-(S)-3-(2,2,2-трихлорацетамидо)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**109a-2**):

[0640] трет-Бутил-3-(2,2,2-трихлорацетамидо)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (полученный согласно методике в *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 8251-8259) разделяли на его отдельные энантиомеры хиральным SFC с использованием колонки CHIRALPAK IG с получением указанных в заголовке соединений (**109a-1** и **109a-2**).

[0641] **109a-1**, пик 1: MS (*m/z*): 301,0, 303,0 $[M+H]^+$, эи: 99,66%.[>]20D = -110,18(*c*0,50, CHCl3). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,44 (br, 0,65H), 6,80 (br, 0,30H) 5,92-5,67 (m,2H),

4,65-4,55 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 0,68H), 3,84-3,37 (m, 2,7H), 3,18-3,15 (m, 0,70H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[0642] **109a-2**, пик 2: MS (*m/z*): 301,0, 302,9 $[M+H]^+$, эи: 97,64%. [>]20D=+135,94(*c*0,50, CHCl3). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,44 (br, 0,65H), 6,80 (br, 0,29H) 5,92-5,67 (m,2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 0,70H), 3,84-3,37 (m, 2,74H), 3,18-3,15 (m, 0,70H), 2,38-2,25 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Синтез трет-бутил-(R)-3-амино-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**109b-1**):

[0643] К раствору трет-бутил-(R)-3-(2,2,2-трихлорацетамидо)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**109a-1,** 100 мг; 0,28 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли гидроксид натрия (1,5 н., 1,9 мл). Полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**109b-1**). МС (*m/z*) 212,91 $[M+H]^+$.

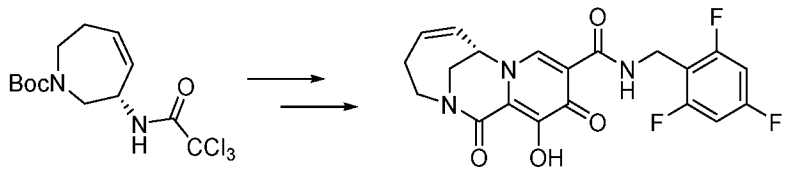
Синтез (7R)-12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**109c-1**):

[0644] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения соединения **10a** в Примере 9, используя *трет*-бутил-(R)-3-амино-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (**109b-1**) вместо *трет*- бутил-3-амино-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата. МС (*m/z*) 510,47 $[M+H]^+$.

Синтез (7R)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**109-1**):

[0645] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **11** в Примере 10 с использованием (7R)-12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**109c-1**) вместо 12-(бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**10a**). МС (*m/z*) 420,16 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,39 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,28 – 7,15 (m, 2H), 5,85 – 5,73 (m, 1H), 5,64 – 5,54 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,20 (td, J = 12,2, 6,6 Гц, 1H), 4,08 (dd, J = 14,9, 2,5 Гц, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,29 (dd, J = 12,9, 8,4 Гц, 1H), 2,84 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 2,29 (ddd, J = 15,7, 9,0, 6,4 Гц, 1H).

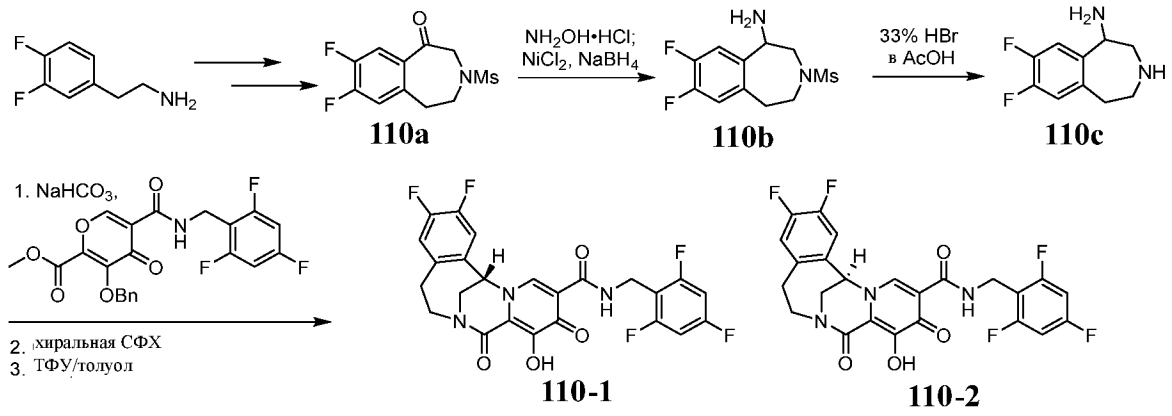
Пример 106b: Получение (7S)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (109-2):



109a-2 **109-2**

[0646] Указанное в заголовке соединение получали аналогично **109-1** с использованием трет-бутил-(S)-3-(2,2,2-трихлорацетамидо)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (109a-2) вместо трет-бутил-(R)-3-(2,2,2-трихлорацетамидо)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**109a-1**). МС (*m/z*) 420,14 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,39 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,85 – 5,74 (m, 1H), 5,64 – 5,54 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,20 (td, J = 12,1, 6,5 Гц, 1H), 4,08 (dd, J = 14,9, 2,5 Гц, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,29 (dd, J = 12,9, 8,4 Гц, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 1H), 2,29 (ddd, J = 15,7, 9,1, 6,6 Гц, 1H).

Пример 107: Получение (13S)-10,11-дифтор-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида и (13R)-10,11-дифтор-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (110-1 и 110-2):



Синтез 7,8-дифтор-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-она (**110a**):

[0647] Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично соединению **63d** с использованием 2-(3,4-дифторфенил)этан-1-амина вместо 2-фенилэтан-1-амина и метансульфонилхлорида вместо *n* -толуолсульфонилхлорида.

Синтез 7,8-дифтор-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина (**110b**):

[0648] К перемешиваемой суспензии 7,8-дифтор-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-она (**110a**, 0,189 г, 0,687 ммоль) в MeOH (7 мл) добавляли NaOAc (0,225 г, 2,75 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (0,143 г, 2,06 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Полученный раствор концентрировали и добавляли насыщенный $NaHCO_3$

(водн.) и EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2x). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали.

[0649] Неочищенный остаток растворяли в MeOH (6 мл) и добавляли хлорид никеля (II) (0,174 г, 1,34 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -15 °C и добавляли $NaBH_4$ (0,374 г, 9,87 ммоль) порциями в течение 2 часов. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и перемешивали. Раствор концентрировали для удаления большей части MeOH и полученный остаток экстрагировали ДХМ (3x). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**110b**), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 276,97 $[M+H]^+$.

Синтез 7,8-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [d]азепин-1-амина **(110C)**:

[0650] Раствор 7,8-дифтор-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина (**110b**, 0,157 г, 0,568 ммоль) в 33% HBr в AcOH (1,99 мл, 11,4 ммоль) нагревали до 90 °C в течение ночи в герметично закрытой пробирке. После охлаждения до комнатной температуры колпачок удаляли и суспензию концентрировали. Остаток подщелачивали 1 M NaOH и экстрагировали ДХМ (3x). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**110c**), которое использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 198,96 $[M+H]^+$.

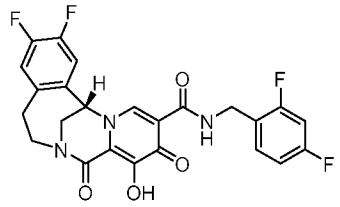
Синтез (13S)- и (13R)-10,11-дифтор-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида **(110-1** и **110-2)**:

[0651] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **63-1** и **63-2** с использованием 7,8-дифтор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина (**110c**) вместо 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина дигидробромида. Хиральное разделение проводили с использованием препаративной СФХ (IB, 35% MeOH, содержащей 0,1% диэтиламина) перед снятием бензильной защиты.

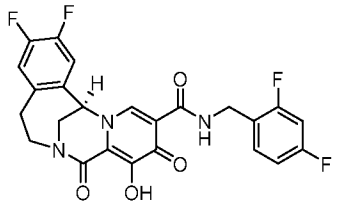
[0652] **110-1**, пик 1: МС (*m/z*) 506,18 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 11,9, 8,3 Гц, 1H), 7,34 – 7,11 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,43 (dd, J = 15,2, 2,8 Гц, 1H), 4,27 (td, J = 12,6, 5,6 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,60 – 3,56 (m, 1H), 3,40 – 3,38 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 15,4, 5,5 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,23 (ddd, J = 15,6, 9,4, 6,2 Гц), -112,53 (t, J = 7,2 Гц), -138,95 (ddd, J = 23,7, 11,8, 8,1 Гц), -140,25 (ddd, J = 21,3, 11,9, 8,3 Гц).

[0653] **110-2**, пик 2: МС (*m/z*) 506,17 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 11,9, 8,3 Гц, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,43 (dd, J = 15,4, 2,7 Гц, 1H), 4,27 (td, J = 12,6, 5,5 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 3,56 – 3,50 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 12,7, 7,2 Гц, 1H), 2,88 (dd, J = 15,4, 5,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,23 (ddd, J = 15,5, 9,3, 6,2 Гц), -112,54 (t, J = 7,5 Гц), -138,96 (ddd, J = 23,5, 11,8, 8,1 Гц), -140,26 (ddd, J = 23,8, 12,1, 8,4 Гц).

Пример 108: Получение (13S)-N-(2,4-дифторбензил)-10,11-дифтор-4-гидрокси-3,5-диоксо-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо [g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида и (13R)-N-(2,4-дифторбензил)-10,11-дифтор-4-гидрокси-3,5-диоксо-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (111-1 и 111-2):



111-1



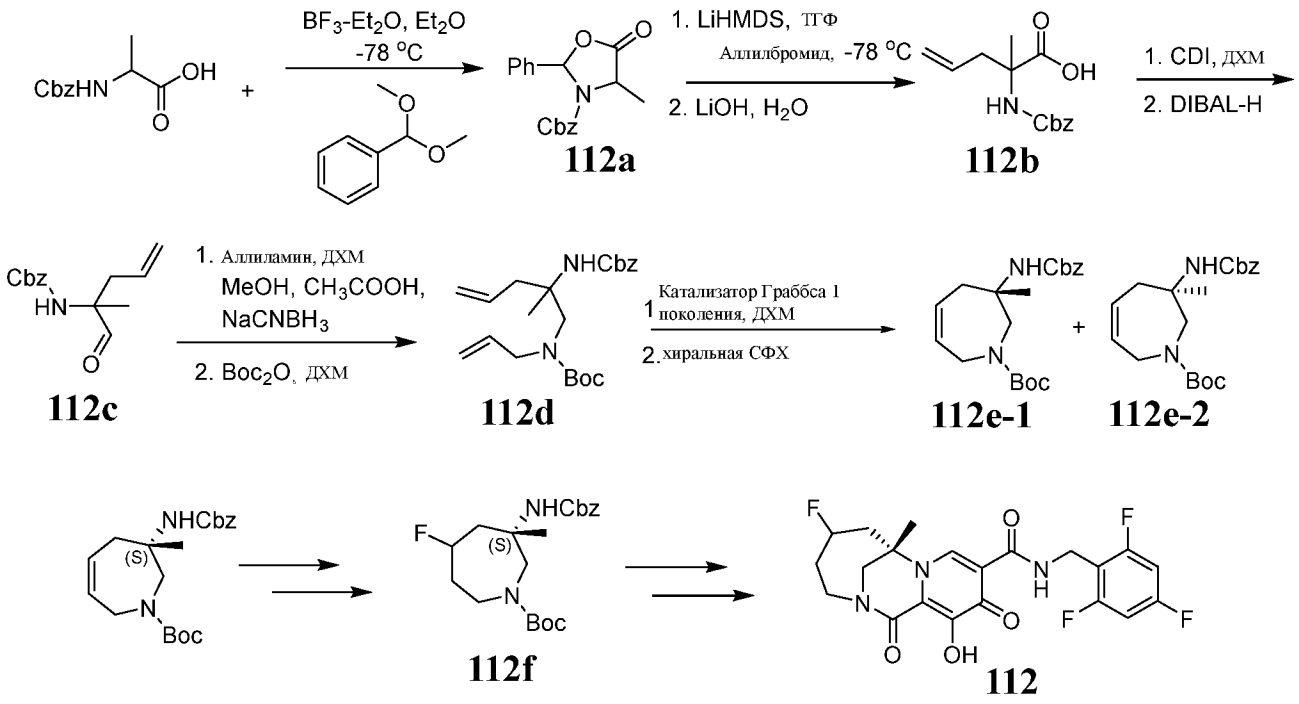
111-2

[0654] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **110-1** и **110-2** с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата.

[0655] **111-1**, пик 1: МС (*m/z*) 488,18 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,33 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,55 – 7,35 (m, 2H), 7,33 – 7,19 (m, 2H), 7,09 (td, J = 8,5, 1,7 Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,67 – 4,51 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 15,2, 2,7 Гц, 1H), 4,28 (td, J = 12,5, 5,5 Гц, 1H), 4,01 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 3,56 (dt, J = 21,1, 10,3 Гц, 1H), 3,41 (dd, J = 12,6, 7,2 Гц, 1H), 2,89 (dd, J = 15,4, 5,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,30 (ddd, J = 15,8, 8,9, 6,9 Гц), -114,93 (q, J = 8,9 Гц), -138,95 (ddd, J = 23,7, 11,8, 8,0 Гц), -140,25 (ddd, J = 21,4, 11,9, 8,4 Гц).

[0656] **111-2**, пик 2: МС (*m/z*) 488,17 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,33 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,53 – 7,35 (m, 2H), 7,34 – 7,20 (m, 2H), 7,09 (td, J = 8,4, 2,7 Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,67 – 4,50 (m, 2H), 4,44 (dd, J = 15,2, 2,7 Гц, 1H), 4,28 (td, J = 12,5, 5,5 Гц, 1H), 4,01 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 3,55 – 3,49 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 12,6, 7,2 Гц, 1H), 2,89 (dd, J = 15,4, 5,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,30 (p, J = 7,6 Гц), -114,93 (q, J = 8,6 Гц), -138,95 (ddd, J = 23,7, 11,9, 8,2 Гц), -140,25 (ddd, J = 21,2, 11,7, 8,3 Гц).

Пример 109: Синтез (7S)-5-фтор-12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (112):



Синтез бензил-4-метил-5-оксо-2-фенилоксазолидин-3-карбоксилата (**112a**):

[0657] ((Бензилокси)карбонил)аланин (380 г, 1,69 моль, 1,0 экв.) и (диметоксиметил)бензол (386,2 г, 2,54 моль, 1,5 экв.) растворяли в Et_2O (3,8 л) и охлаждали до -78 °C в атмосфере Ar (г) и по каплям добавляли раствор BF_3-Et_2O (2161 г, 15,22 моль, 9,0 экв.). После завершения добавления смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °C и по каплям добавляли водн. раствор $NaHCO_3$ (7,6 л). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 2 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюировали смесью петролейный эфир : этилацетат = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (**112a**). MS (*m/z*): 334,20 $[M+Na]^+$.

Синтез 2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-метилпент-4-еновой кислоты (**112b**):

[0658] Бензил-4-метил-5-оксо-2-фенилоксазолидин-3-карбоксилат (**112a**, 491 г, 1,58 моль, 1,0 экв.) и аллилбромид (248,0 г, 2,05 моль, 1,3 экв.) растворяли в ТГФ/HMPA (4:1, 4,9 л), охлаждали до -78 °C в атмосфере Ar (г) и по каплям добавляли раствор LiHMDS (1 M, 3154 мл, 2,0 экв.). После добавления смесь оставляли перемешиваться при -78 °C в течение 2 ч. Добавляли H_2O (1,2 л) и LiOH H_2O (132,5 г, 3,16 моль, 2,0 экв.) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем по каплям добавляли водн. раствор $NaHCO_3$ (2,5 л). Полученную смесь экстрагировали с помощью МТБЭ (3 X 500 мл). Органические экстракты отбрасывали и водный слой доводили до pH = 2 с помощью 2 н. HCl, экстрагировали МТБЭ (1 л x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюировали смесью петролейный эфир : этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (**112b**). MS (*m/z*): 264,10 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(2-метил-1-оксопент-4-ен-2-ил)карбамата (**112C**):

[0659] 2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-2-метилпент-4-еновую кислоту (**112b**, 213 г, 809,0 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (2,1 л) и охлаждали до 0 °C в атмосфере Ar (г) и порциями добавляли CDI (144,3 г, 889,8 ммоль, 1,1 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при 0 °C в течение 1,5 ч , затем охлаждали до -30 °C и по каплям добавляли DIBAL-H (3,4 л, 3,4 моль, 4,2 экв.). После добавления смесь оставляли перемешиваться при -30 °C в течение 2 ч, после чего осторожно гасили H_2O (64 мл), 15% водн. NaOH (64 мл) и H_2O (108 мл) по каплям при -30 °C. Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли Na_2SO_4 (1300 г) и перемешивали в течение 10 мин, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный

продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (элюировали смесью петролейный эфир : этилацетат = от 30:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (**112C**). MS (m/z): 248,10 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутилаллил(2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-метилпент-4-ен-1-ил)карбамата (**112d**):

[0660] К раствору бензил-(2-метил-1-оксопент-4-ен-2-ил)карбамата (**112c**, 34,7 г, 140 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (700 мл) добавляли аллиламин (136 г, 2,37 моль, 17 экв.) и $MgSO_4$ (67,5 г, 561 ммоль, 4,0 экв.) в Ar (г). Затем реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в MeOH (1,4 л) и добавляли AcOH (31,4 г, 168,3 ммоль, 1,2 экв.) и $NaBH_3CN$ (12,37 г, 196,3 ммоль, 1,4 экв.). Смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли водный раствор $NaHCO_3$ (1,4 л) и экстрагировали EtOAc (3 x 600 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением бензил-(1-(аллиламино)-2-метилпент-4-ен-2-ил)карбамата, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (m/z): 289,20 $[M+H]^+$.

[0661] Остаток (43 г, 149,3 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (900 мл) и добавляли Boc_2O (85,3 г, 224 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C, затем Et_3N (22,6 г, 224 ммоль, 1,5 экв.) и ДМАП (1,82 г, 14,9 ммоль, 0,1 экв.). После добавления смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали солевым раствором (700 мл × 2). Органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (элюировали смесью гептан:этилацетат = 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (**112d**). MS (*m/z*): 411,20 $[M+Na]^+$.

Синтез трет-бутил-(S)- и (R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**112e-1** и **112e-2**):

[0662] К раствору трет-бутилаллил(2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-метилпент-4-ен-1-ил)карбамата (**112d**, 28 г, 72,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (850 мл) добавляли дихлорид бис(трициклогексилфосфин)бензилидина рутения (IV) (5,33 г, 6,5 ммоль, 0,09 экв.). Реакционную смесь нагревали до 40 °C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли ДХМ и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью гептана:этилацетата = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси энантиомеров. MS (m/z): 361,20 $[M+H]^+$.

[0663] Два энантиомера разделяли с помощью хиральной SFC с использованием колонки IG-3 и элюировали 0,1% ДЭА в IPA/CO_2 = 20:80 с получением указанных в заголовке соединений (**112e-1** (первое элюирующее соединение) и **112e-2** (второе элюирующее соединение)). МС (*m/z*):361,20 $[M+H]^+$. эи: 96,66%

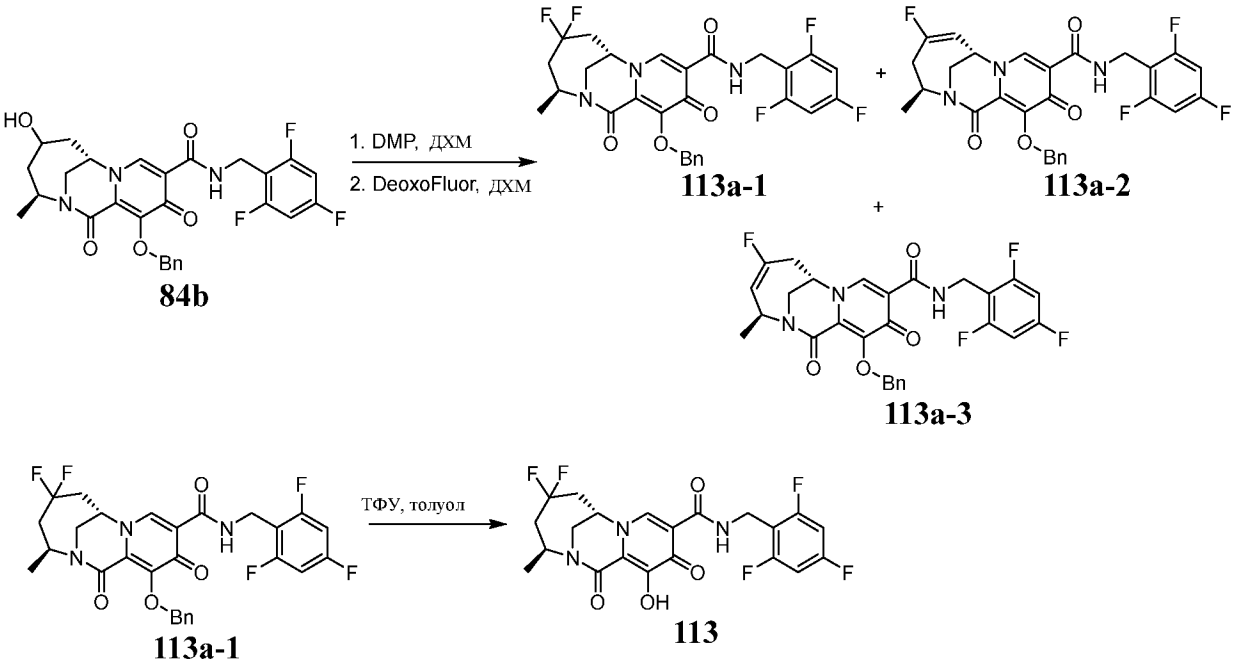
Синтез трет-бутил-(*3S*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-фтор-3-метилазепан-1-карбоксилата (**112f**):

[0664] Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично соединениям **53d-1** и **53d-2**, используя трет-бутил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (112e-1) (одиночный энантиомер, стереохимия изображена произвольно) вместо бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата. МС (*m/z*):380,7 $[M+H]^+$ (**42e-1**).

Синтез (7S)-5-фтор-12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**112**):

[0665] Указанный в заголовке продукт получали аналогично соединению **27** с использованием трет-бутил-(3S)-3-((((бензилокси)карбонил)амино)-5-фтор-3-метилазепан-1-карбоксилата (112f) вместо трет-бутил-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [b]азепин-3-ил)карбамата и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. MS (*m/z*): 454,30 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 6,86 (dd, J = 9,1, 8,0 Гц, 2H), 4,97 – 4,74 (m, 1H), 4,62 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,39 (dt, J = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 3,84 – 3,61 (m, 2H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,48-2,06 (m, 4H), 1,74 (s, 3H).

Пример 110: Получение (3S,7S)-5,5-дифтор-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (113):



Синтез (3S,7S)-12-(бензилокси)-5,5-дифтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида, (3S,7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-

трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (3S,7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**113a-1, 113a-2** и **113a-3**):

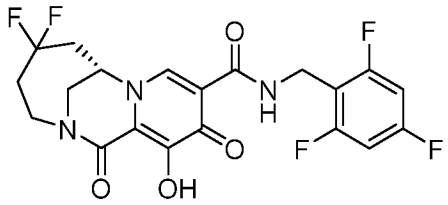
[0666] DMP (86,4 мг, 0,204 ммоль) добавляли к раствору (3S,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**84b**, 92 мг, 0,170 ммоль) в ДХМ (2 мл) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 17 часов. Смесь концентрировали досуха, разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и $Na_2S_2O_3$ (1 н., 10 мл). Этот двухэтапный процесс промывки повторяли трижды, и органическую фазу затем промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением (3S,7S)-12-(бензилокси)-3-метил-1,5,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида, который переносили далее без дополнительной очистки. MS (m/z): 540,12 $[M+H]^+$.

[0667] Продукт (90 мг, 0,167 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) при комнатной температуре. DeoxoFluor (442 мг, 2 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и обрабатывали насыщ. $NaHCO_3$ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Органическую фазу отделяли, концентрировали и остаток очищали с помощью силикагеля, элюируя 0-100% EtOAc /гептан с получением указанных в заголовке продуктов (**113a-1**, **113a-2** и **113a-3**), с произвольно указанной региохимией олефинов. **113a-1**: MS (*m/z*): 562,20 $[M+H]^+$; **113a-2**: MS (*m/z*): 542,14 $[M+H]^+$; **113a-3**: MS (*m/z*): 542,14 $[M+H]^+$.

Синтез (3S,7S)-5,5-дифтор-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**113**):

[0668] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **28** с использованием (3S,7S)-12-(бензилокси)-5,5-дифтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (113a-1) вместо (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо [1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (**28a**). MS (*m/z*): 472,20 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,95-10,58 (br, 1H), (10,36 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 4,88 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,54 (dt, J = 24,1, 8,0 Гц, 3H), 3,99 (dd, J = 15,0, 1,6 Гц, 1H), 3,81 (dd, J = 15,0, 2,8 Гц, 1H), 2,72 – 2,35 (m, 4H), 1,20 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

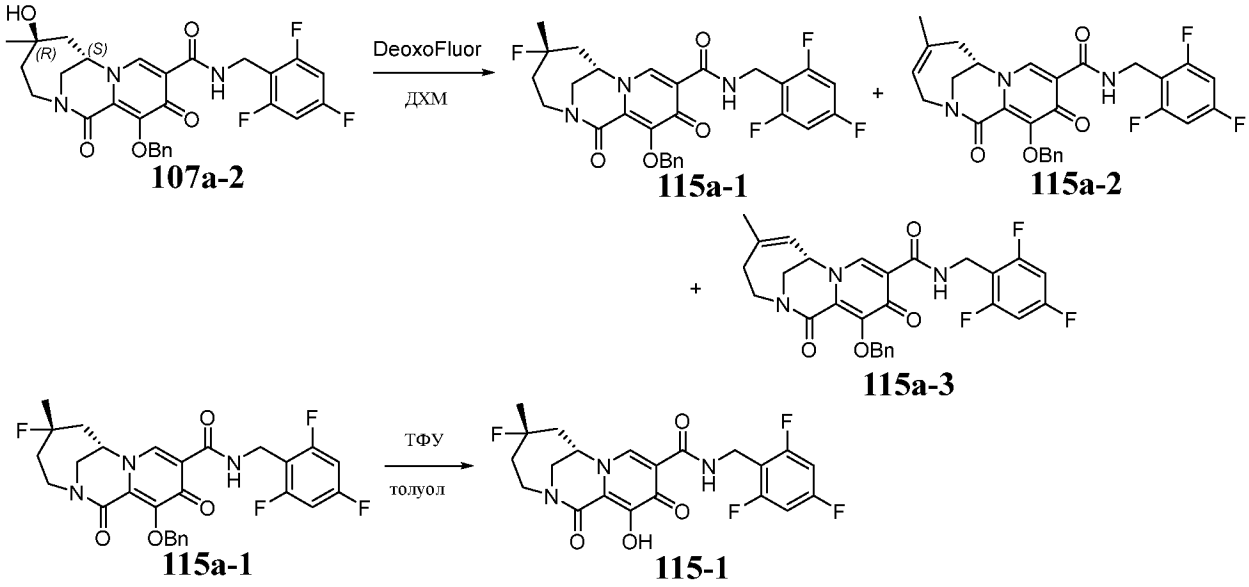
Пример 111: Получение (7S)-5,5-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (114):



[0669] Указанное в заголовке соединение получали аналогично **113** с использованием (7S)-12-(бензилокси)-1,5,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**103a**) вместо (3S,7S)-12-(бензилокси)-3-метил-1,5,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**113a-1**). MS (*m/z*): 458,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,32 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Гц,

2H), 4,78 – 4,49 (m, 3H), 4,31 (dt, J = 14,7, 7,9 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 3,23 (dd, J = 13,6, 6,5 Гц, 1H), 2,70-2,00 (m, 4H).

Пример 112a: Получение (5S,7S)-5-фтор-12-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (115-1):



Синтез (5S,7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида, (7S)-12-(бензилокси)-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7S)-12-(бензилокси)-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**115a-1**, **115a-2** и **115a-3**):

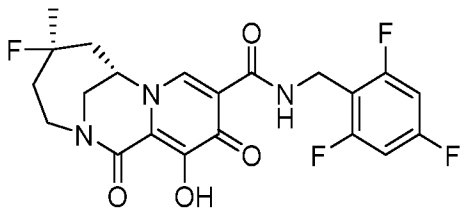
[0670] Deoxo-Fluor (0,022 мл, 2 экв.) добавляли к раствору (5R,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (107a-2, 32 мг, 0,006 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь гасили водой,

разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя 10-60% ацетонитрилом в воде (0,1% ТФУ) с получением указанных в заголовке соединений (**115a-1**, **115a-2** и **115a-3**). 115a-1: МС (*m/z*) 544,18 $[M+H]^+$; 115a-2: МС (*m/z*) 524,15 $[M+H]^+$; 115a-3: МС (*m/z*) 524,15 $[M+H]^+$.

Синтез (5S,7S)-5-фтор-12-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**115-1**):

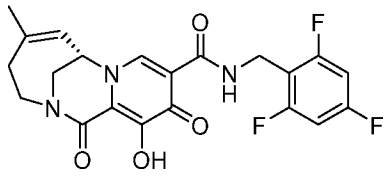
[0671] ТФУ (0,5 мл) добавляли к раствору (5S,7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (115a-1, 3 мг) в толуоле (0,5 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение одного часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10-60% ацетонитрилом (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (**115-1**). МС (*m/z*) 454,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,36 – 4,22 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,17 (ddd, J = 13,9, 11,5, 4,4 Гц, 1H), 2,97 – 2,78 (m, 1H), 2,23 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,83 (ddd, J = 37,1, 16,5, 4,0 Гц, 1H), 1,40 (d, J = 22,5 Гц, 3H).

Пример 112b: Получение (5R,7S)-5-фтор-12-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (115-2):

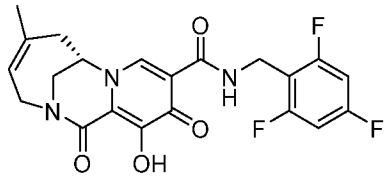


[0672] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **115-1**, используя (5S,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (107a-1) вместо (5R,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**107a-2**). МС (*m/z*) 454,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8,38 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 6,68 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,93 – 4,73 (m, 1H), 4,62 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,53 – 4,12 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,11 (m, 4H), 1,41 (dd, J = 22,4, 6,7 Гц, 3H).

Пример 113: Получение (7S)-12-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7S)-12-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (116-1 и 116-2):



116-1



116-2

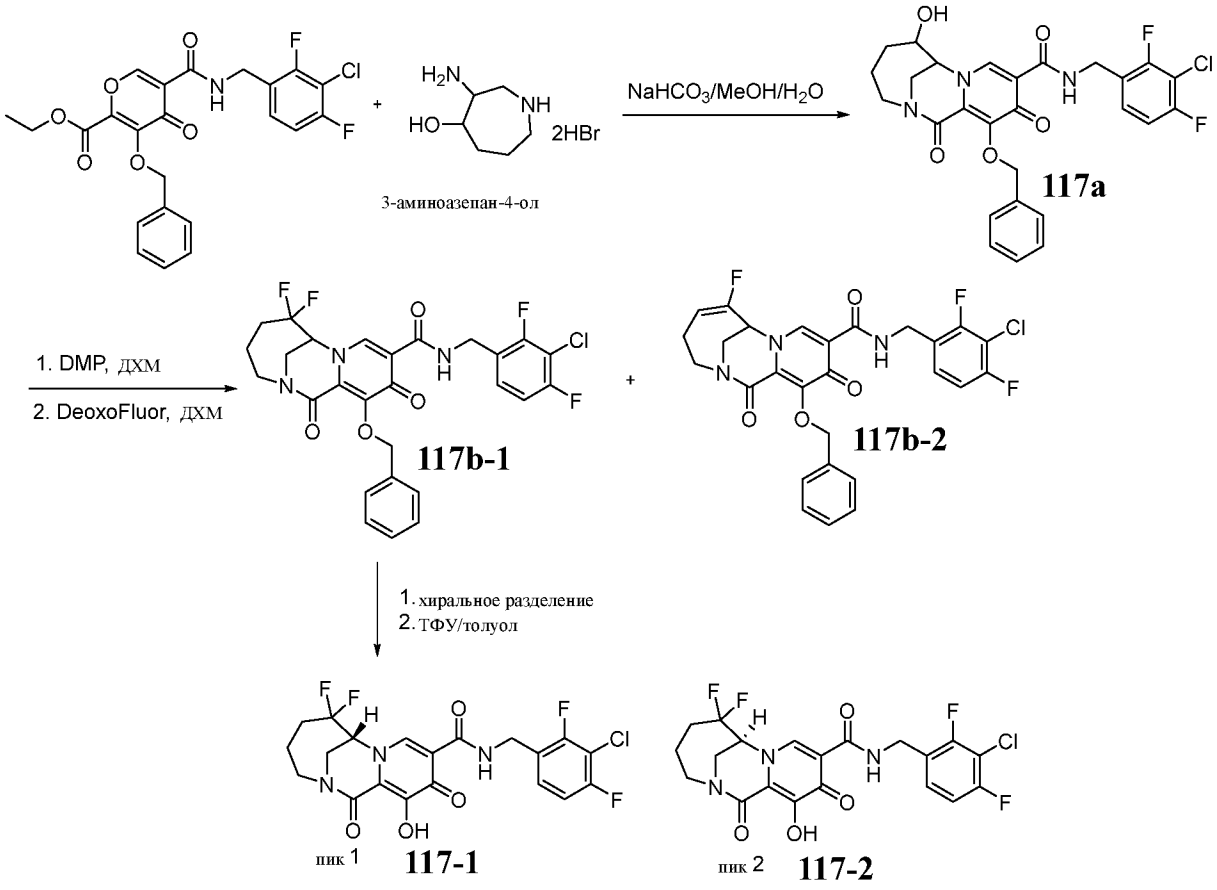
[0673] Указанные в заголовке соединения получали аналогично **115-1** с использованием (7S)-12-(бензилокси)-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида или (7S)-12-(бензилокси)-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**115a-2** или **115a-3**) вместо (5S,7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-

1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**115a-1**).

[0674] **116-1**: МС (*m/z*) 434,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8,38 (s, 1H), 6,97 – 6,82 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,97 – 4,66 (m, 2H), 4,62 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 3,89 – 3,53 (m, 3H), 2,79 (dd, J = 17,3, 8,8 Гц, 3H), 1,77 (s, 3H).

[0675] **116-2**: МС (*m/z*) 434,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,03 – 6,76 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,62 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,30 (td, J = 12,7, 6,2 Гц, 1H), 4,05 (dd, J = 15,1, 2,3 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 3,37 (dd, J = 13,1, 8,1 Гц, 1H), 3,00 (q, J = 12,3, 11,1 Гц, 1H), 2,16 (dd, J = 15,8, 6,0 Гц, 1H), 1,81 (s, 3H).

Пример 114: Получение (7R)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-6,6-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-6,6-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (117-1 и 117-2):



Синтез 12-(бензилокси)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-6-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**117a**):

[0676] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **28a** с использованием 3-аминоазепан-4-ола дигидробромида вместо 1,4-оксазепан-6-амина и этил-3-бензилокси-5- [(3-хлор-2,4-дифтор-фенил)метилкарбамоил]-4-оксо-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. MS (*m/z*): 544,28 $[M+H]^+$.

Синтез 12-(бензилокси)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-6,6-дифтор-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и 12-(бензилокси)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-6-фтор-1,11-диоксо-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**117b-1** и **117b-2**):

[0677] Указанные в заголовке соединения получали способом, аналогичным способам получения соединений **113a-1**, **113a-2** и **113a-3** с использованием 12-(бензилокси)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-6-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**117a**) вместо (5R,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**107a-2**). **117b-1**: МС (m/z) 564,29 $[M+H]^+$; **117b-2**: МС (m/z) 544,31 $[M+H]^+$.

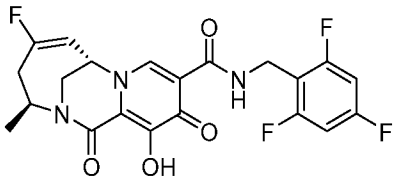
Синтез (7R)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-6,6-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-6,6-дифтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**117-1** и **117-2**):

[0678] 12-(Бензилокси)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-6,6-дифтор-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**71c**, 145 мг) разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии СФХ на колонке IB с использованием MeOH в качестве сорастворителя. Отделенные энантиомеры растворяли в 3 мл толуола и 3 мл ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования очистка с помощью ОФ-ВЭЖХ при элюировании ACN/водой (0,1% ТФУ) обеспечивала получение указанных в заголовке соединений (**117-1** и **117-2**), стереохимия указана произвольно.

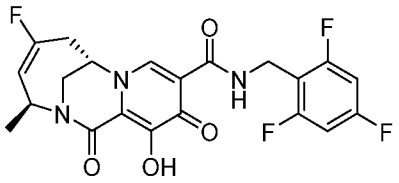
[0679] **117-1** (пик 1): МС (*m/z*) 474,18 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,67 (s, 1H), 10,28 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (q, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 5,24 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 16,4, 4,1 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 3,19 (dd, J = 13,7, 6,7 Гц, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,95 (dd, J = 18,6, 12,1 Гц, 2H), 1,69 – 1,54 (m, 1H).

[0680] **117-2** (пик 2): МС (*m/z*) 474,16 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,28 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 7,30 (td, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 5,25 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 15,6, 4,1 Гц, 1H), 3,88 (dd, J = 15,5, 2,0 Гц, 1H), 3,19 (dd, J = 13,5, 6,5 Гц, 1H), 2,23 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 1,96 (d, J = 20,5 Гц, 2H), 1,61 (dt, J = 28,6, 14,3 Гц, 1H).

Пример 115: Получение (3S,7S)-5-фтор-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (3S,7S)-5-фтор-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (118-1 и 118-2):



118-1



118-2

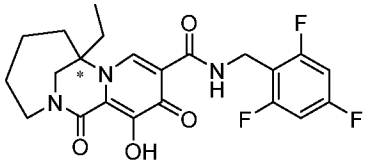
[0681] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединению **113**, используя (3S,7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид или (3S,7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**113a-2** или **113a-3**) вместо (3S,7S)-12-(бензилокси)-5,5-дифтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо][1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**113a-1**).

[0682] **118-1**: MS (*m/z*): 452,20 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) *δ* 10,31 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,33 (dt, J = 24,1, 2,5 Гц, 1H), 5,33-5,24 (m, 1H),

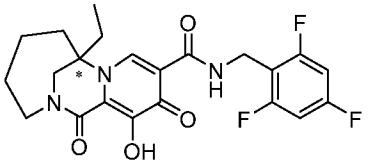
4,86 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 3,90 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,70 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,12 (td, J = 18,8, 9,1 Гц, 1H), 2,79 (d, J = 18,7 Гц, 1H), 1,33 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

[0683] **118-2**: MS (m/z): 452,20 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,30 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,41 (d, J = 21,1 Гц, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,80 (dt, J = 12,2, 6,5 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 3,92 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 2,93 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 1,28 (dd, J = 6,6, 1,0 Гц, 3H).

Пример 116: Получение (7S)-7-этил-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7R)-7-этил-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (119-1 и 119-2):



119-1



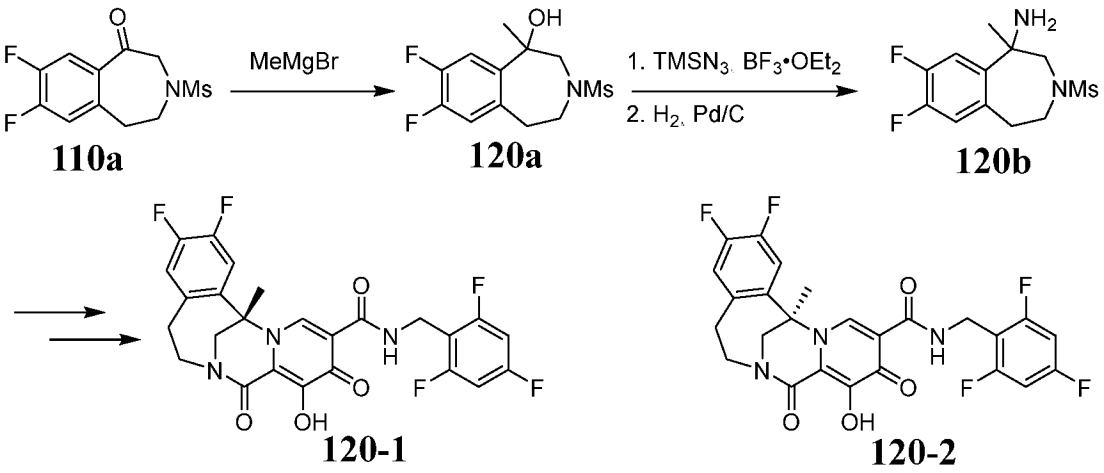
119-2

[0684] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **59-1** и **59-2** с использованием EtMgBr вместо MeMgBr.

[0685] **119-1**: МС (m/z) 432,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,50 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,12 (m,1H), 3,91 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 0,98 (m, 3H).

[0686] **119-2**: МС (*m/z*) 432,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,50 (с, 1H), 6,91 (м, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,39 (м, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,72 (м, 2H), 3,17 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 0,98 (м, 3H).

Пример 117: Получение (13S)-10,11-дифтор-4-гидрокси-13-метил-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида и (13R)-10,11-дифтор-4-гидрокси-13-метил-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (120-1 и 120-2):



Синтез 7,8-дифтор-1-метил-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ола (**120a**):

[0687] К раствору 7,8-дифтор-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-она (**110a**, 0,102 г, 0,371 ммоль) в Et_2O (1 мл) и ТГФ (2 мл) при -78 °C добавляли 3 M раствор MeMgBr в ТГФ (0,25 мл, 0,741 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до к.т. Реакционную смесь гасили насыщенным солевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (**120a**). МС (*m/z*) 291,96 $[M+H]^+$.

Синтез 7,8-дифтор-1-метил-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина (**120b**):

[0688] К раствору 7,8-дифтор-1-метил-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ола (**120a**, 0,11 г, 0,38 ммоль) и азидотриметилсилана (0,13 мл, 0,953 ммоль) в $CHCl_3$ (5 мл) при 0 °C добавляли диэтилэфират трифторида бора (0,24 мл, 1,91 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до кт и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% EtOAc/гептан) с получением 1-азидо-7,8-дифтор-1-метил-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепина. МС (*m/z*) 315,88 $[M+H]^+$.

[0689] К раствору 1-азидо-7,8-дифтор-1-метил-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепина (0,084 г, 0,266 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 10% Pd/C (0,056 г, 0,053 ммоль). Вводят водородный баллон и барботируют газообразный водород в реакционную смесь в течение 5 мин. Выходную иглу удаляли и реакционную смесь оставляли перемешиваться в атмосфере водорода. Через 3 ч реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**120b**), которое использовали далее без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 290,91 $[M+H]^+$.

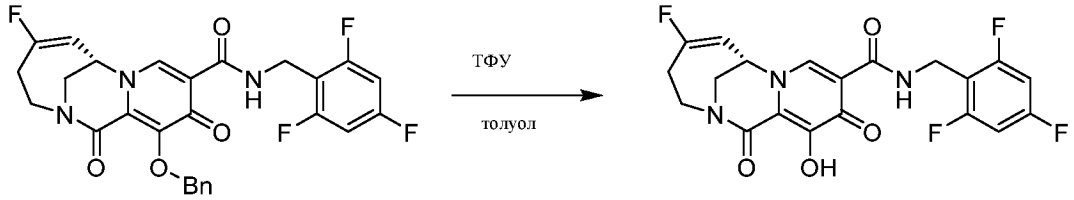
Синтез (13S)- и (13R)-10,11-дифтор-4-гидрокси-13-метил-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**120-1** и **120-2**):

[0690] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **110-1** и **110-2** с использованием 7,8-дифтор-1-метил-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина (**120b**) вместо 7,8-дифтор-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина (**110b**). Хиральное разделение проводили с использованием препаративной СФХ (IB, 35% MeOH) до снятия защиты.

[0691] **120-1**, пик 1: МС (*m/z*) 520,20 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,39 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 11,7, 8,3 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 12,2, 8,0 Гц, 1H), 7,26 – 7,14 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,28 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 4,21 (td, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 15,4 Гц, 1H), 3,61 (td, J = 14,4, 13,2, 7,0 Гц, 1H), 3,40 (dd, J = 12,6, 7,0 Гц, 1H), 2,87 (dd, J = 15,3, 5,3 Гц, 1H), 1,98 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,35 (ddd, J = 15,5, 9,4, 6,2 Гц), -112,52 (t, J = 7,3 Гц), -139,13 (ddd, J = 23,7, 11,7, 8,0 Гц), -139,67 (ddd, J = 21,6, 12,1, 8,2 Гц).

[0692] **120-2**, пик 2: МС (*m/z*) 520,17 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,39 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 11,7, 8,3 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 12,3, 8,1 Гц, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,28 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 4,21 (td, J = 12,6, 5,3 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 15,4 Гц, 1H), 3,61 (td, J = 14,0, 7,2 Гц, 1H), 3,40 (dd, J = 12,7, 7,0 Гц, 1H), 2,87 (dd, J = 15,2, 5,2 Гц, 1H), 1,98 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,35 (tt, J = 9,4, 6,3 Гц), -112,52 (t, J = 7,2 Гц), -139,13 (ddd, J = 23,5, 11,6, 7,9 Гц), -139,67 (ddd, J = 23,7, 12,1, 8,3 Гц).

Пример 118: Получение (7S)-5-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (121):



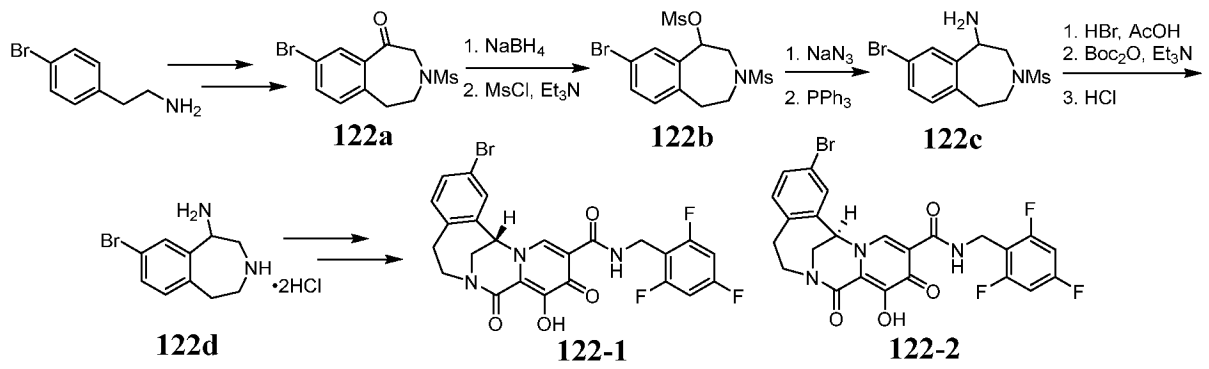
121a **121**

[0693] (7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**121a**) получали аналогично **113a-2** с использованием (7S)-12-(бензилокси)-1,5,11-триоксо-N-(2,4,6-

трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**103a**) вместо (3S,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**84b**).

[0694] Указанное в заголовке соединение (**121**) получали сходным образом с соединением **113**, используя (7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**121a**) вместо (3S,7S)-12-(бензилокси)-5,5-дифтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**113a-1**). MS (*m/z*): 438,20 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,30 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,44 (d, J = 24,6 Гц, 1H), 4,88-4,77 (m, 1H), 4,72-4,55 (m, 2H), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,97 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,65 (d, J = 17,3 Гц, 1H), 3,35 – 3,13 (m, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H).

Пример 119: Получение (13S)-11-бром-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида и (13R)-11-бром-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (122-1 и 122-2):



Синтез 8-бром-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-она (**122a**):

[0695] Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично соединению **110a** с использованием 2-(4-бромфенил)этан-1-амина вместо 2-(3,4-дифторфенил)этан-1-амина. МС (*m/z*) 318,2 $[M+H]^+$.

Синтез 8-бром-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-илметансульфоната (**122b**):

[0696] К перемешиваемой суспензии 8-бром-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-она (**122a**, 14,0 г, 44,0 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли $NaBH_4$ (3,3 г, 88,0 ммоль) и нагревали при 80 °C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до кт, гасили водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (1:1 петролейный эфир/EtOAc) с получением 8-бром-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ола. МС (*m/z*) 302,0 $[M+H-H_2O]^+$.

[0697] К перемешиваемой суспензии 8-бром-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ола (13,0 г, 40,6 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли Et_3N (12,3 г, 122 ммоль) и метансульфонилхлорид (9,3 г, 81,2 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь промывали солевым раствором (100 мл x 5), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**122b**), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 302,0 $[M+H-MsOH]^+$.

Синтез 8-бром-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина (**122c**):

[0698] К перемешиваемой суспензии 8-бром-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-илметансульфоната (**122b**, 17,0 г, 42,7 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NaN_3 (5,3 г, 81,2 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (200 мл), промывали солевым раствором (200 мл x 3), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 1-азидо-8-бром-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 317,2 $[M+H-N_2]^+$.

[0699] К перемешиваемой суспензии 1-азидо-8-бром-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепина (17,0 г, 49,2 ммоль) в ТГФ (50 мл)/H_2O (10 мл) добавляли PPh_3 (21,3 г, 81,2 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при 60 °C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (100% EtOAc, затем 10:1 ДХМ/MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (**122C**). МС (*m/z*) 319,0 $[M+H]^+$.

Синтез 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина дигидрохлорида (**122d**):

[0700] Смесь 8-бром-3-(метилсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина (**122c**, 8,0 г, 25,1 ммоль) в 33 масс.% HBr/AcOH (50 мл) перемешивали при 75 °C в течение 48 ч. Смесь концентрировали досуха и остаток подщелачивали с помощью 7 M NH_3/MeOH до pH >7. Смесь фильтровали и промывали MeOH (200 мл). Фильтрат концентрировали и растворяли в ДХМ (100 мл). Добавляли Et_3N (23,7 г, 235 ммоль) и Boc_2O (30,6 г, 141 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь промывали 1 н. HCl (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток

очищали с помощью колонки с силикагелем (10:1 петролейный эфир/EtOAc) с получением трет-бутил-8-бром-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[d]азепин-3-карбоксилата. МС (*m/z*) 441,2 $[M+H]^+$.

[0701] Смесь трет-бутил-8-бром-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[d]азепин-3-карбоксилата (12,0 г, 27,2 ммоль), 4 М HCl в MeOH (50 мл, 200 ммоль) и MeOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали для удаления растворителя и добавляли EtOAc (200 мл). Твердое вещество фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения, которое переносили далее без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 241,2 $[M+H]^+$.

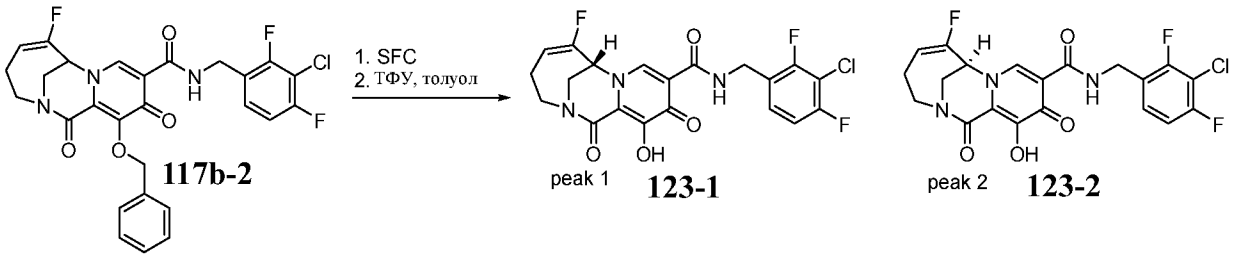
Синтез (13S)- и (13R)-11-бром-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**122-1** и **122-2**):

[0702] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **63-1** и **63-2** с использованием 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина дигидрохлорида (**122d**) вместо 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина дигидробромида (**63f**). Хиральное разделение проводили с использованием SFC (IB, 45% MeOH, содержащего 0,1% диэтиламина) перед снятием защиты.

[0703] **122-1**, пик 1: МС (*m/z*) 548,09 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 4,61 (qd, J = 14,5, 5,7 Гц, 2H), 4,43 (dd, J = 15,2, 2,7 Гц, 1H), 4,28 (td, J = 12,6, 5,6 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 3,58 – 3,56 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 12,8, 7,3 Гц, 1H), 2,86 (dd, J = 15,4, 5,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,23 (ddd, J = 15,1, 9,4, 6,2 Гц), -112,53 (t, J = 7,4 Гц).

[0704] **122-2**, пик 2: МС (*m/z*) 548,09 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,31 – 7,12 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 4,61 (qd, J = 14,5, 5,7 Гц, 2H), 4,43 (dd, J = 15,2, 2,7 Гц, 1H), 4,28 (td, J = 12,5, 5,5 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 3,59 – 3,57 (m, 1H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 15,3, 5,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,23 (tt, J = 9,4, 6,4 Гц), -112,53 (t, J = 7,5 Гц).

Пример 120: Получение (7R)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (123-1 и 123-2):

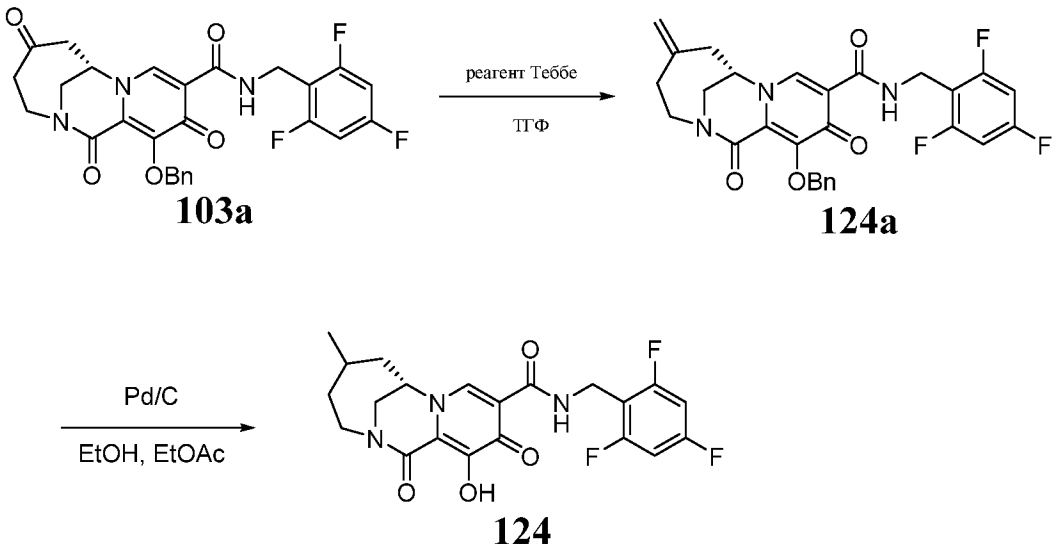


[0705] 12-(Бензилокси)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-6-фтор-1,11-диоксо-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**117b-2**, 35 мг) разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии СФХ на колонке IB с использованием метанола в качестве сорастворителя. Отделенные энантиомеры по отдельности растворяли в 1 мл толуола и 1 мл ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования очистка каждого соединения с помощью ОФ-ВЭЖХ при элюировании ACN/водой (0,1% ТФУ) обеспечивала получение указанных в заголовке соединений.

[0706] **123-1**, из пика 1: МС (*m/z*) 454,11 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,32 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,5, 6,2 Гц, 1H), 7,30 (td, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,69 – 5,55 (m, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,22 (td, J = 12,2, 6,7 Гц, 1H), 4,11 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,93 (dd, J = 15,0, 8,4 Гц, 1H), 3,38 – 3,21 (m, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 1H), 2,23 (ddd, J = 16,3, 10,0, 6,7 Гц, 1H).

[0707] **123-2**, из пика 2: МС (*m/z*) 454,11 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,32 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 7,30 (td, J = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,69 – 5,55 (m, 1H), 4,61 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 4,22 (td, J = 12,2, 6,7 Гц, 1H), 4,11 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,93 (dd, J = 15,0, 8,4 Гц, 1H), 3,33 (dd, J = 13,1, 8,2 Гц, 1H), 2,94 – 2,76 (m, 0H), 2,23 (ddd, J = 16,2, 9,8, 6,5 Гц, 1H).

Пример 121: Получение (7S)-12-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (124):



103a **124a** **124**

Синтез (7S)-12-(бензилокси)-5-метилен-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**124a**):

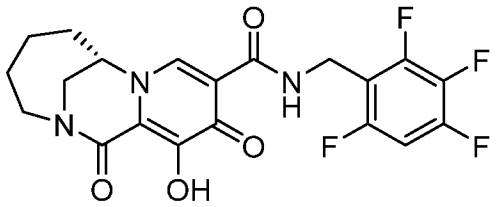
[0708] Реагент Теббе (0,5 М в толуоле, 1,9 мл) добавляли к раствору (7S)-12-(бензилокси)-1,5,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**103a**, 166 мг, 0,316 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0 °C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой, разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (**124a**). МС (*m/z*) 524,21 $[M+H]^+$.

Синтез (7S)-12-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**124**):

[0709] 10% Pd/C (10 мг) добавляли к раствору (7S)-12-(бензилокси)-5-метилен-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (22 мг) в EtOH (5 мл) и EtOAc (5 мл). К реакции прикрепляли H_2 баллон и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 часов до фильтрации через целит. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя с помощью 10-60% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (**124**). МС (*m/z*) 436,24 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,37 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,73 – 4,47 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 13,8, 6,0 Гц, 1H), 3,85 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,67 (d, J =

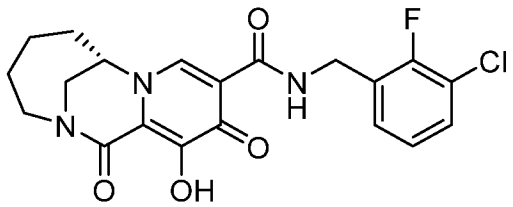
14,4 Гц, 1H), 3,11 – 2,91 (m, 1H), 2,45 (dd, J = 15,6, 9,1 Гц, 1H), 2,11 – 1,95 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,58 – 1,37 (m, 1H), 1,26 (t, J = 14,6 Гц, 1H), 0,94 (dd, J = 11,3, 6,6 Гц, 3H).

Пример 122: (7S)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,3,4,6-тетрафторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (125):



[0710] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **51** с использованием (2,3,4,6-тетрафторфенил)метанамина вместо (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина. МС (*m/z*) 440,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,48 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,76 – 7,42 (m, 1H), 4,75 (dd, *J* = 6,0, 2,9 Гц, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,13 (dt, *J* = 13,1, 7,8 Гц, 1H), 3,97 – 3,81 (m, 1H), 3,67 (dd, *J* = 14,7, 1,9 Гц, 1H), 3,07 (ddd, *J* = 13,2, 6,8, 3,6 Гц, 1H), 2,16 – 1,47 (m, 5H), 1,14 (q, *J* = 11,9 Гц, 1H).

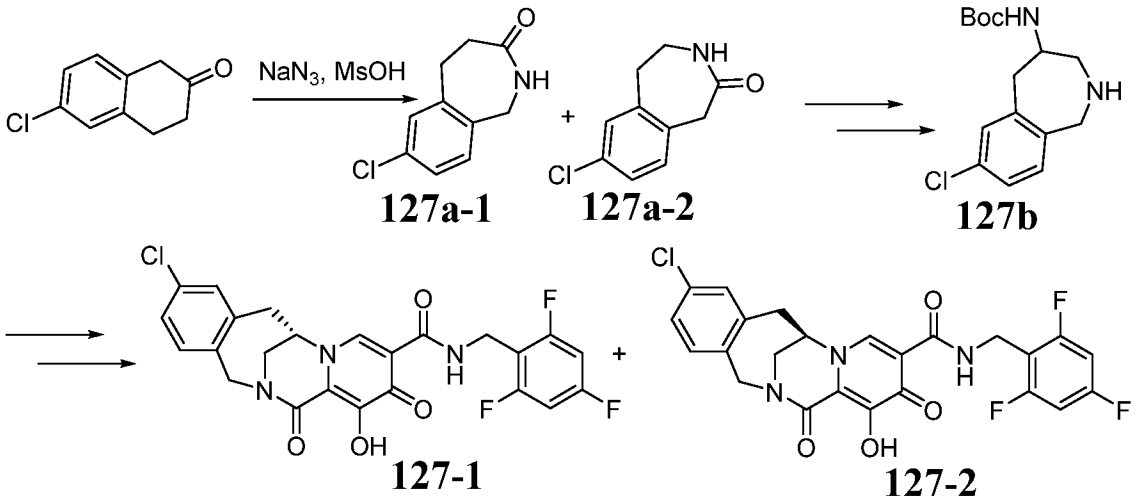
Пример 123: (7S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (126):



[0711] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **51** с использованием (3-хлор-2-фторфенил)метанамина вместо (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина. МС (*m/z*) 418,85 $[M]^-$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,53 – 10,36 (m, 1H), 8,72 – 8,39 (m, 1H), 7,66 – 7,06 (m, 3H), 4,77 (s, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H),

4,14 (dt, J = 15,0, 7,7 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 3,68 (dd, J = 14,6, 1,9 Гц, 1H), 3,08 (ddd, J = 12,0, 6,8, 3,6 Гц, 1H), 2,08 – 1,59 (m, 5H), 1,19 – 1,00 (m, 1H).

Пример 124: Синтез (6S)-9-хлор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида и (6R)-9-хлор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (127-1 и 127-2):



Синтез 7-хлор-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[c]азепин-3-она и 7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[d]азепин-2-она (**127a-1** и **127a-2**):

[0712] В раствор 6-хлор-3,4-дигидронафталин-2 (1H)-она (2 г, 11,1 ммоль) в MsOH (10 мл) добавляли азид натрия (828 мг, 12,7 ммоль) тремя порциями в течение 15 мин на ледяной солевой бане. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 мин, а затем при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ при 0 °C до тех пор, пока смесь не становилась слегка основной. Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc, органическую фазу разделяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на

силикагеле, элюируя 0-100% EtOAc/гексан и затем 0-20% ДХМ/MeOH. Указанные в заголовке соединения (**127a-1** и **127a-2**) разделяли после нескольких хроматографий.

[0713] **127a-1**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,23 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,18 – 3,01 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H).

[0714] **127a-2:** ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,66 – 3,57 (m, 2H), 3,17 – 3,09 (m, 2H).

Синтез трет-бутил-(7-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-ил)карбамата (**127b**):

[0715] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **43d** с использованием 7-хлор-1,2,4,5-тетрагидро-3H-бензо[c]азепин-3-она (**127a-1**) вместо 6-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она и оксида платины (IV) вместо Pd/C.

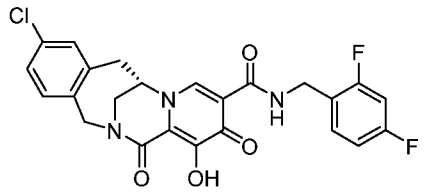
Синтез (6S)- и (6R)-9-хлор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (**127-1** и **127-2**):

[0716] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **40-1** и **40-2** с использованием трет-бутил-(7-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-ил)карбамата (**127b**) вместо трет-бутил-((1S,6R)-2-азабицикло[4.2.1]нонан-4-ил)карбамата (**40e**).

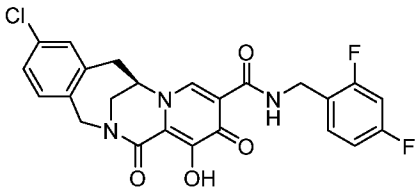
[0717] **127-1**, из пика 1: МС (*m/z*) 504,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,44 – 7,14 (m, 5H), 5,49 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 4,99 (td, J = 7,6, 2,3 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 4,46 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 14,9, 2,8 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 2,94 – 2,85 (m, 1H).

[0718] **127-2**, из пика 2: МС (*m/z*) 504,14 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 3H), 5,49 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 5,03 – 4,94 (m, 1H), 4,59 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,46 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 14,8, 2,8 Гц, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 1H).

Пример 125: Получение (6S)-9-хлор-N-(2,4-дифторбензил)-1-гидрокси-2,14-диоксо-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо [f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида и (6R)-9-хлор-N-(2,4-дифторбензил)-1-гидрокси-2,14-диоксо-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (128-1 и 128-2):



128-1



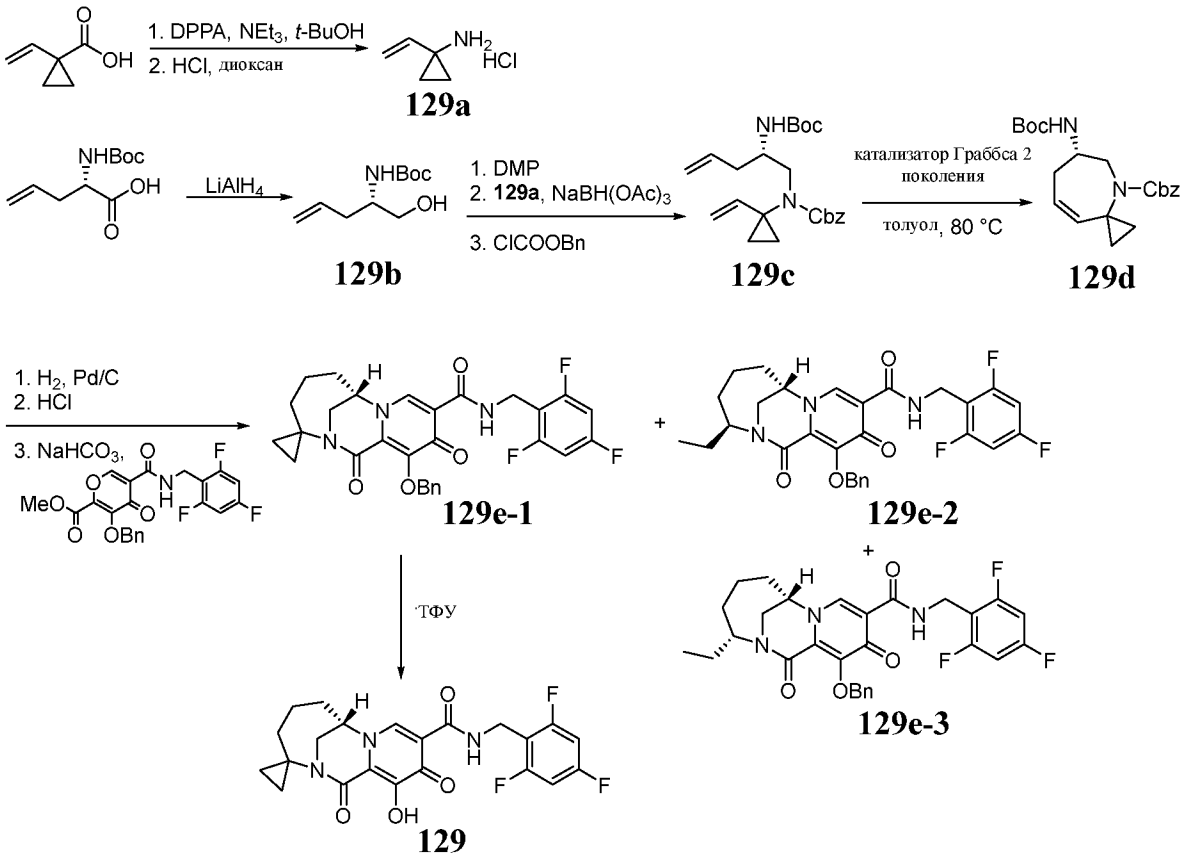
128-2

[0719] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **127-1** и **127-2** с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата.

[0720] **128-1**, из пика 1: МС (*m/z*) 486,13 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,33 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,48 – 7,19 (m, 5H), 7,08 (td, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 5,50 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 5,02 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,47 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,59 (dd, J = 14,8, 2,7 Гц, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,90 (dd, J = 14,9 Гц, 7,5 Гц, 1H).

[0721] **128-2**, из пика 2: МС (*m/z*) 486,27 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,33 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,50 – 7,20 (m, 5H), 7,08 (td, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 5,50 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,47 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,59 (dd, J = 14,7, 2,6 Гц, 1H), 3,42 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 2,90 (dd, J = 14,9, 7,6 Гц, 1H).

Пример 126: Получение (*7'S*)-12'-гидрокси-1',11' -диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1',4',5',6',7',11' -гексагидроспиро[циклопропан-1,3 '-[2,7]метанопиридо [1,2-а][1,4]диазонин]-10'-карбоксамида (129):



Синтез 1-винилциклопропан-1-амина гидрохлорида (**129a**):

[0722] Раствор 1-винилциклопропанкарбоновой кислоты (974,0 мг, 8,687 ммоль) и триэтиламина (1,25 мл, 8,968 ммоль) в *трет*-бутаноле (40 мл) перемешивали при комнатной температуре, при этом добавляли дифенилфосфорилазид (2,1 мл, 9,744 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в бане с температурой 87 °C в

течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате (50 мл), после чего раствор промывали насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и водой (50 мл). Водные фракции экстрагировали этилацетатом (30 мл), а органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% этилацетатом в гексане с получением *трет* -бутил-(1-винилциклопропил)карбамата. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,43 (dd, J = 17,0, 10,4 Гц, 1H), 5,16 – 4,85 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,08 (s, 2H), 0,91 (s, 2H).

[0723] Раствор *трет*-бутил-N-(1-винилциклопропил)карбамата (1,2 г, 6,573 ммоль) и 4 M HCl в диоксане (16,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов и затем полностью концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**129a**), которое переносили далее без дополнительной очистки.

Синтез трет-бутил-(*S*)-(1-гидроксипент-4-ен-2-ил)карбамата (**129b**):

[0724] Раствор (*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пент-4-еновой кислоты (6,0 г, 26,2 ммоль) в тетрагидрофуране (90 мл) перемешивали при 0 °C, поскольку по каплям добавляли 1 M алюмогидрид лития (34,1 мл). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли этиловым эфиром (150 мл) и интенсивно перемешивали при 0 °C, при этом по каплям последовательно добавляли воду (1,3 мл), 15% гидроксид натрия (1,3 мл) и воду (3,9 мл). Через 30 мин к смеси добавляли безводный сульфат натрия и фильтровали через целит через 2 мин. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (**129b**). МС (*m/z*) 201,83 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(*S*)-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пент-4-ен-1-ил)(1-винилциклопропил)карбамата (**129C**):

[0725] Раствор *трет*-бутил-*(S)*-(1-гидроксипент-4-ен-2-ил)карбамата (**129b**, 1,5 г, 6,195 ммоль) в дихлорметане (80 мл) перемешивали при 0 °C в бане, при этом добавляли периодинан Десса-Мартина (3,9 г, 9,094 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительный периодинан Десс-Мартина (750 мг, 1,768 ммоль) и полученный раствор перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли насыщенный бикарбонат натрия (100 мл). После разделения двух фракций водную фракцию экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Органические фракции промывали 10% раствором тиосульфата натрия (100 мл) и солевым раствором (70 мл), объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% этилацетатом в гексане, с получением *трет*-бутил-*(S)*-(1-оксопент-4-ен-2-ил)карбамата.

[0726] Суспензию *трет*-бутил-*(S)*-(1-оксопент-4-ен-2-ил)карбамата (1,2 г, 6,254 ммоль) и 1-винилциклопропанамина гидрохлорида (**129a**, 6,574 ммоль) в тетрагидрофуране (38 мл) перемешивали при комнатной температуре, при этом добавляли триэтиламин (1,75 мл, 12,56 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (2,0 г, 9,424 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при кт в течение 19 ч. Реакционную смесь концентрировали, удаляя большую часть тетрагидрофурана, разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Экстракты промывали солевым раствором, и органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением трет-бутил-(S)-(1-((1-винилциклопропил)амино)пент-4-ен-2-ил)карбамата.

[0727] Смесь трет-бутил-(S)-(1-((1-винилциклопропил)амино)пент-4-ен-2-ил)карбамата и карбоната калия (1,0 г, 16,38 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (40 мл) перемешивали при 0 °C, при этом добавляли бензилхлорформиат (1,3 мл, 8,852 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч и затем при кт в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным хлоридом аммония (100 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Экстракты объединяли, сушили над $MgSO_4$, концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% этилацетатом в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (**129c**). МС (*m/z*) 400,80 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(*S*)-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-азаспиро[2.6]нон-8-ен-4-карбоксилата (**129d**):

[0728] Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогично соединению **65c**, используя бензил-(*S*)-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пент-4-ен-1-ил)(1-винилциклопропил)карбамат (**129c**) вместо бензилаллил-(((*E*)-1-((третбутоксикарбонил)амино)-2-винилциклопропил)метил)карбамата (**65b**). МС (*m/z*) 395,19 $[M+H]^+$. Бензил-(*S*)-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-азаспиро[2.6]нон-8-ен-4-карбоксилат (**129d**) дополнительно очищали с помощью препаративной хроматографии СФХ на колонке с ID-5um с использованием 30% IPA-NH_3 в качестве сорастворителя.

Синтез (*7'S*)-12'-(бензилокси)-1',11'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1',4',5',6',7',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,3'-[2,7]метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин]-10'-карбоксамида, (*3S,7S*)-12-(бензилокси)-3-этил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (*3R,7S*)-12-(бензилокси)-3-этил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,11-

гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**129e-1**, **129e-2** и **129-3e**):

[0729] Смесь бензил-(*S*)-6-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-азаспиро [2.6]нон-8-ен-4-карбоксилата (**129d**, 107,5 мг, 288,62 мкмоль) и 10% палладия на угле (12,2 мг) в этилацетате (4 мл) и этаноле (2 мл) перемешивали в атмосфере H_2. Через 1 ч реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали.

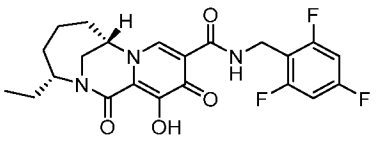
[0730] Остаток растворяли в 4 н. HCl в 1,4-диоксане (4 мл) и перемешивали при кт в течение 1 часа, после чего реакционную смесь концентрировали.

[0731] Вышеуказанный остаток, метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилат (129,1 мг, 288,58 мкмоль) и бикарбонат натрия (96,2 мг, 1,145 ммоль) в воде (1,2 мл) и метанол (6 мл) перемешивали при 50 °C. Через 22 ч реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, удаляя большую часть растворителя, остаток растворяли в этилацетате (25 мл) и солевом растворе (25 мл) и отделяли. Водную фракцию экстрагировали этилацетатом (25 мл), а органические фракции промывали солевым раствором, объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 30-90% ацетонитрилом в воде (0,1% ТФУ) с получением указанных в заголовке соединений, где стереохимия изображена произвольно. **129e-1**: МС (*m/z*) 538,14 $[M+H]^+$; **129e-2**: МС (*m/z*) 540,16 $[M+H]^+$; **129e-3**: МС (*m/z*) 540,17 $[M+H]^+$.

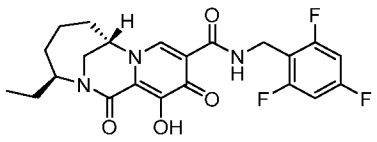
Синтез (*7'S*)-12'-гидрокси-1',11'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1',4',5',6',7',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,3'-[2,7]метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонина]-10'-карбоксамида (**129**):

[0732] (*7'S*)-12'-(бензилокси)-1',11'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1',4',5',6',7',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,3'-[2,7]метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин]-10'-карбоксамид (**129e-1**, 56,5 мг, 105 мкмоль) растворяли в ТФУ (2 мл) и перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-65% ацетонитрилом в воде (0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 448,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,34 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 4,58 (m, 3H), 3,83 – 3,67 (m, 2H), 2,53 (dt, J = 15,9, 8,0 Гц, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,85 – 1,51 (m, 4H), 1,42 (ddd, J = 14,2, 6,4, 2,2 Гц, 1H), 0,99 (ddd, J = 9,7, 6,8, 5,6 Гц, 1H), 0,72 (dddd, J = 10,5, 6,5, 5,0, 1,2 Гц, 1H), 0,50 (ddd, J = 9,7, 6,9, 5,0 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,36, -111,24 (ddd, J = 15,0, 9,2, 6,2 Гц), -113,93 (t, J = 7,1 Гц).

Пример 127: Синтез (3R,7S)-3-этил-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (*3S,7S*)-3-этил-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (130-1 и 130-2):



130-1



130-2

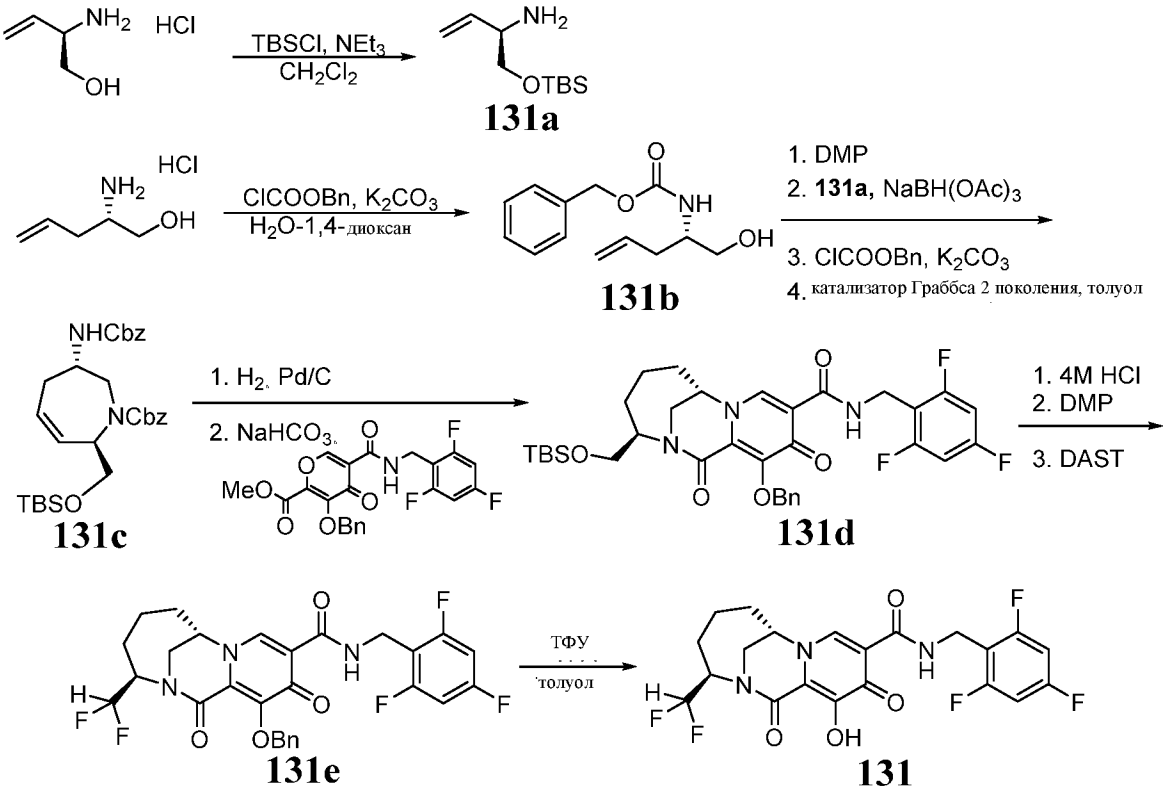
[0733] Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогично соединению **129**, используя (*3R,7S*)-12-(бензилокси)-3-этил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид или *(3S,7S*)-12-(бензилокси)-3-этил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**129e-2** или **129e-3**)

вместо (*7′S*)-12'-(бензилокси)-1',11'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1',4',5',6',7',11'-гексагидроспиро[циклопропан-1,3'-[2,7]метанопиридо[1,2-a][1,4-диазонин]-10'-карбоксамида (**129e-1**)

[0734] **130-1**: МС (*m/z*) 450,23 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,53 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,25 (tt, J = 10,9, 6,0 Гц, 1H), 3,64 (dt, J = 14,8, 2,7 Гц, 1H), 3,52 (dd, J = 14,7, 1,8 Гц, 1H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,88 – 1,73 (m, 1H), 1,67 (ddt, J = 15,3, 7,7, 4,0 Гц, 1H), 1,62 – 1,45 (m, 2H), 1,40 (dt, J = 14,5, 11,3 Гц, 1H), 1,19 – 1,04 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,3 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,34, -111,27 (ddd, J = 15,3, 9,3, 6,3 Гц), -113,92 (t, J = 7,1 Гц).

[0735] **130-2**: МС (*m/z*) 450,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,58 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,85 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,50 (dd, J = 14,8, 2,5 Гц, 1H), 3,19 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 2,57 (dt, J = 15,6, 7,8 Гц, 1H), 2,48 – 2,27 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 3H), 1,65 (td, J = 10,4, 6,9 Гц, 2H), 1,48 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 1,05 (t, J = 7,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,25, -111,28 (ddd, J = 15,0, 9,3, 6,0 Гц), -113,95 (q, J = 11,7, 9,5 Гц).

Пример 128: Получение (*3R,7S*)-3-(дифторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (131):



Синтез (*R*)-1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-амина (**131a**):

[0736] Суспензию (*2R*)-2-аминобут-3-ен-1-олагидрохлорида (1,0 г, 8,18 ммоль) и триэтиламина (3,5 мл, 25,11 ммоль) в дихлорметане (12 мл) перемешивали при 0 °C, при этом добавляли *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (1,35 г, 8,957 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при кт в течение 23 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Водную фракцию экстрагировали дихлорметаном (2 x 30 мл), а объединенные органические фракции промывали солевым раствором (30 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток растворяли в этиловом эфире, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, защищенного TBS (**131a**). МС (*m/z*) 202,01 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(*S*)-(1-гидроксипент-4-ен-2-ил)карбамата (**131B**):

[0737] Раствор (*2S)*-2-амино-4-пентен-1-ола (2,0 г, 14,53 ммоль) и карбоната калия (6,0 г, 43,63 ммоль) в воде (36 мл) и 1,4-диоксане (36 мл) перемешивали при 0 °C, при этом добавляли бензилхлороформиат (2,6 мл, 17,52 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч и затем при кт в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл x 2). После того, как экстракты промывали водой (150 мл), органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% этилацетатом в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (**131b**). МС (*m/z*) 235,84 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(*3S,7R*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**131c**):

[0738] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **129d**, используя (*R*)-1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-амин (**131a**) вместо 1-винилциклопропанамина гидрохлорида (**129a**) и бензил-(*S*)-(1-гидроксипент-4-ен-2-ил)карбамата (**131b**) вместо *трет*-бутил-*(S)*-(1-гидроксипент-4-ен-2-ил)карбамата (**129b**). МС (*m/z*) 525,01 $[M+H]^+$.

Синтез (*3R,7S*)-12-(бензилокси)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**131d**):

[0739] Смесь бензил-(*3S,7R*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-(((трет-бутилдиметилсилил)окси) метил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**131c**, 262,8 мг, 500,8 мкмоль) и 10% палладия на угле (51,26 мг) в этаноле (10 мл) и EtOAc (5 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха.

[0740] Смесь вышеуказанного остатка, метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил) карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата (224,5 мг, 501,83 мкмоль) и бикарбоната натрия (96,2 мг, 1,15 ммоль) в воде (1,2 мл) и метанола (6 мл) перемешивали при 50 °C в течение 22 ч с последующим перемешиванием при 60 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, удаляя большую часть растворителя, остаток растворяли в этилацетате (25 мл) и воде (25 мл), после чего две фракции разделяли. После того, как водную фракцию экстрагировали этилацетатом (25 мл), две органические фракции промывали солевым раствором, объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-9,5% метанолом в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (**131d**). МС (*m/z*) 656,23 $[M+H]^+$.

Синтез (3R,7S)-12-(бензилокси)-3-(дифторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**131e**):

[0741] (*3R,7S*)-12-(бензилокси)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**131d**, 230,2 мг, 351,03 мкмоль) растворяли в 4 н. HCl в диоксане (3 мл) на бане при 0 °C и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% метанолом в дихлорметане с получением спирта со снятой защитой. МС (*m/z*) 542,17 $[M+H]^+$.

[0742] Раствор (*3R,7S*)-12-(бензилокси)-3-(гидроксиметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (76,9 мг, 142,01 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре, при этом добаавляли периодинан Десса-Мартина (91,9 мг, 216,67

мкмоль). Через 30 мин при комнатной температуре реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли насыщенный бикарбонат натрия (10 мл), 10% раствор тиосульфата натрия (10 мл) и дихлорметан (10 мл), после чего две фракции разделяли. После того, как водную фракцию экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2), органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-8% метанолом в дихлорметане с получением (3R,7S)-12-(бензилокси)-3-формил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида. МС (*m/z*) 540,14 $[M+H]^+$.

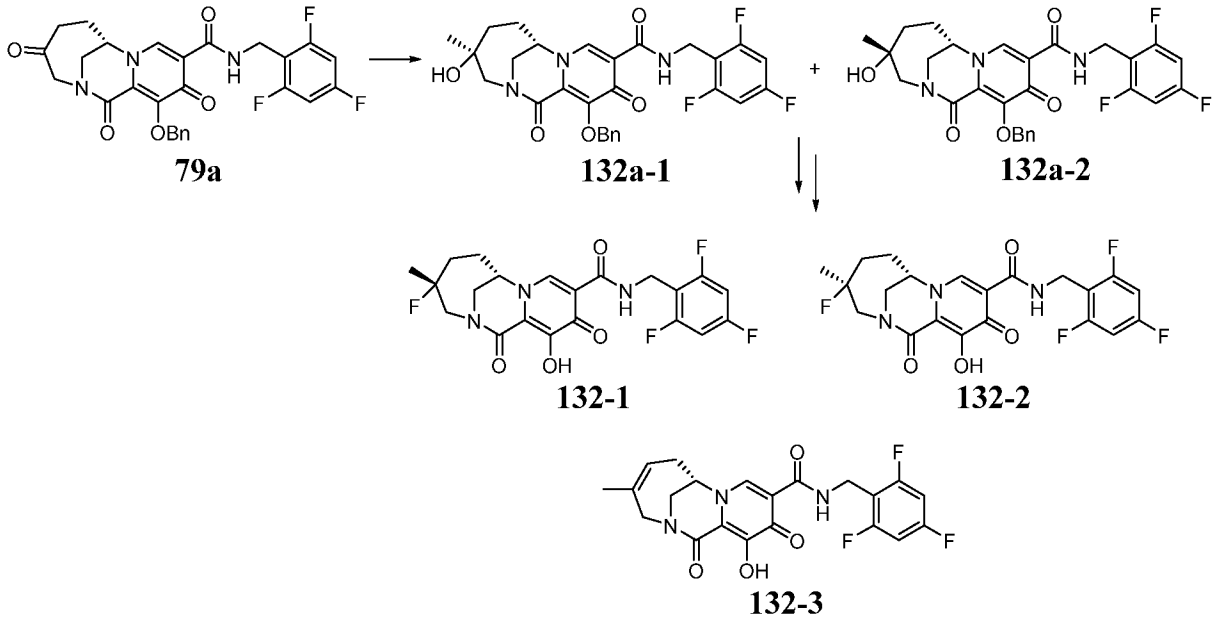
[0743] Раствор (3*R*,7*S*)-12-(бензилокси)-3-формил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (63,4 мг, 118 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при 0 °C, при этом добавляли трифторид (диэтиламино)серы (0,017 мл, 129 мкмоль). Через 30 мин реакционную смесь перемешивали при кт в течение 22 ч. Добавляли насыщенный бикарбонат натрия (20 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (2 x 20 мл). Объединенные экстракты сушили над $MgSO_4$, концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-8% метанолом в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (**131e**). МС (*m/z*) 562,15 $[M+H]^+$.

Синтез (*3R,7S*)-3-(дифторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**131**):

[0744] (*3R,7S*)-12-(бензилокси)-3-(дифторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**131e**) (66,3 мг, 118 мкмоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл) и

перемешивали при кт. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-60% ацетонитрилом в воде (0,1% трифторуксусная кислота) с получением указанного в заголовке соединения (**131**). МС (*m/z*) 472,20 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,32 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 6,94 – 6,75 (m, 2H), 6,03 (td, J = 54,9, 3,5 Гц, 1H), 4,65 (dt, J = 15,0, 3,3 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 3,83 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 15,1, 1,7 Гц, 1H), 2,16 (ddd, J = 17,1, 12,3, 5,0 Гц, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 3H), 1,24 – 1,09 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,36, -111,06 – -111,40 (m), -113,75 – -114,10 (m), -125,91 – -127,10 (m), -128,45 (ddd, J = 286,8, 55,2, 12,6 Гц).

Пример 129: Получение (4R,7S)-4-фтор-12-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида, (4S,7S)-4-фтор-12-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7S)-12-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (132-1, 132-2 и 132-3):



Синтез (4S,7S)-12-(бензилокси)-4-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (4R,7S)-12-(бензилокси)-4-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**132a-1** и **132a-2**):

[0745] Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогично соединениям **107a-1** и **107a-2** с использованием (7S)-12-(бензилокси)-1,4,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**79a**) вместо (5R,7S)-5,12-дигидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**103a**).

Синтез (4R,7S)-4-фтор-12-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида, (4S,7S)-4-фтор-12-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7S)-12-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**132-1**, **132-2**, **132-3**):

[0746] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **115-1**, **115-2** и **116-1** с использованием (4S,7S)-12-(бензилокси)-4-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида или (4R,7S)-12-(бензилокси)-4-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**132a-1** или **132a-2**) вместо (5S,7S)-12-(бензилокси)-5-

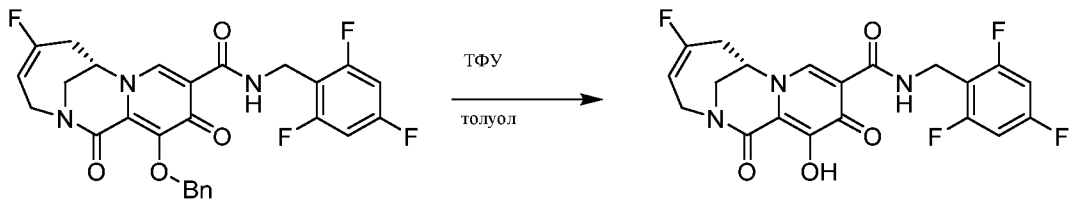
гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N (2,4,6-трифторбензил)-1,4,6,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4-диазонин-10-карбоксамида или (5R,7S)-12-(бензилокси)-5-гидрокси-5-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**107a-1** или **107a-2**).

[0747] **132-1**: МС (*m/z*) 454,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d$_3$) d 9,32 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 6,68 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,93 – 4,69 (m, 2H), 4,58 (q, J = 15,7, 14,9 Гц, 2H), 4,42 (dd, J = 14,8, 4,8 Гц, 1H), 3,83 (dd, J = 14,9, 10,8 Гц, 1H), 3,64 (dd, J = 14,9, 6,1 Гц, 1H), 3,11 (td, J = 37,5, 15,2 Гц, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,48 – 1,33 (m, 3H).

[0748] **132-2**: МС (*m/z*) 454,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d$_3$) d 8,44 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 6,96 – 6,82 (m, 1H), 6,69 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,83 (dd, J = 15,2, 7,5 Гц, 2H), 4,65 (d, J = 16,7 Гц, 2H), 4,54 – 4,27 (m, 3H), 3,91 (d, J = 14,9 Гц, 2H), 3,74 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 3,51 – 3,23 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,44 (dd, J = 22,1, 3,6 Гц, 3H).

[0749] **132-3**: МС (*m/z*) 434,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d$_3$) d 10,38 (d, J = 25,2 Гц, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,39 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 6,69 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,15 (d, J = 34,3 Гц, 1H), 4,96 – 4,69 (m, 2H), 4,62 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,00 – 3,64 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,72 (s, 3H).

Пример 130: Получение (7S)-5-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (133):

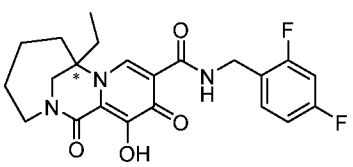


133a **133**

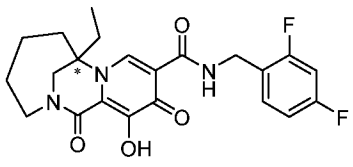
[0750] (7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**133a**) получали аналогично соединению **113a-2** с использованием (7S)-12-(бензилокси)-1,5,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**103a**) вместо (3S,7S)-12-(бензилокси)-3-метил-1,5,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида.

[0751] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **113** с использованием (7S)-12-(бензилокси)-5-фтор-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**133a**) вместо (3S,7S)-12-(бензилокси)-5,5-дифтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**113a-1**). MS (*m/z*): 438,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,46 (d, J = 22,3 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,61 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 4,46 (q, J = 10,3, 9,7 Гц, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,29-3,14 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 1H).

Пример 131: Получение (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-7-этил-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-27-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7R)-N-(2,4-дифторбензил)-7-этил-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-27-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (134-1 и 134-2):



134-1



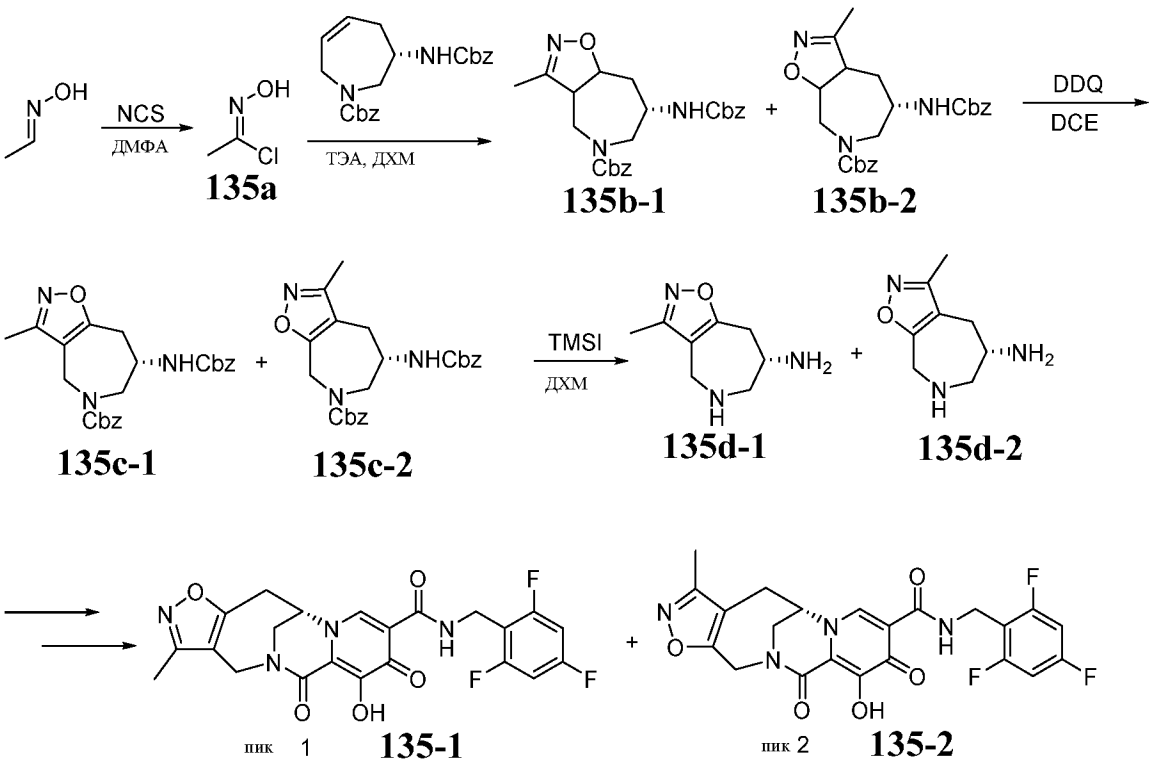
134-2

[0752] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **59-1** и **59-2** с использованием EtMgBr вместо MeMgBr и метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. Стереоизомеры разделяли с помощью хроматографии SFC на колонке IA с применением метанола в качестве сорастворителя.

[0753] **134-1**: МС (*m/z*) 449,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,49 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,35-0,80 (m, 11H).

[0754] **134-2**: МС (*m/z*) 449,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,48 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,31-0,75 (m, 11H).

Пример 132: Получение (12S)-7-гидрокси-3-метил-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,12,13-тетрагидро-4H-5,12-метаноизоксазоло[4,5-f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (5S)-10-гидрокси-3-метил-9,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,9,11,13-тетрагидро-5H-5,12-метаноизоксазоло[5,4-f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-8-карбоксамида (135-1 и 135-2):



Синтез (Z)-N-гидроксиацетимидоилхлорида (**135a**):

[0755] К раствору оксима ацетальдегида (1,598 г, 27,1 ммоль) в ДМФА (50 мл), добавляли NCS (3,61 г, 27,1 ммоль) при комнатной температуре, затем реакционную смесь нагревали до 50 °C и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и удаляли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (**135a**), которое использовали на следующей стадии реакции.

Синтез бензил-(7S)-7-((((бензилокси)карбонил)амино)-3-метил-3a,4,6,7,8,8a-гексагидро-5H-изоксазоло[4,5-c]азепин-5-карбоксилата и бензил-(5S)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метил-3a,4,5,6,8,8a-гексагидро-7H-изоксазоло[5,4-c]азепин-7-карбоксилата (**135b-1** и **135b-2**):

[0756] К раствору бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (1,22 г, 3,21 ммоль) и TEA (813 мг, 8,03 ммоль) в ДХМ (50 мл)

добавляли N-гидроксиацетимидоилхлорид (**135a**) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси в течение 48 часов ее экстрагировали этилацетатом (150 мл), промывали солевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Затем растворитель удаляли с получением указанных в заголовке соединений (**135b-1** и **135b-2**) в виде смеси региоизомеров, которые впоследствии использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 438,2 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(S)-7-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метил-4,6,7,8-тетрагидро-5H-изоксазоло[4,5-c]азепин-5-карбоксилата и бензил-(S)-5-((бензилокси)карбонил)амино)-3-метил-4,5,6,8-тетрагидро-7H-изоксазоло[5,4-c]азепин-7-карбоксилата (**135c-1** и **135c-2**):

[0757] К раствору неочищенной смеси бензил-(7S)-7-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метил-3a ,4,6,7,8,8a-гексагидро-5H-изоксазоло[4,5-c]азепин-5-карбоксилата и бензил-(5S)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метил-3a,4,5,6,8,8a-гексагидро-7H-изоксазоло[5,4-c]азепин-7-карбоксилата (**135b-1** и **135b-2**, 890 мг) в DCE (100 мл) добавляли DDQ (462 мг, 2,03 ммоль). Раствор нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением указанных в заголовке соединений (**135c-1** и **135c-2**) в виде смеси региоизомеров. МС (*m/z*) 436,1 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-изоксазоло[4,5-c]азепин-7-амина и (S)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-изоксазоло[5,4-c]азепин-5-амина (**135d-1** и **135d-2**):

[0758] К раствору бензил-(S)-7-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метил-4,6,7,8-тетрагидро-5H-изоксазоло[4,5-c]азепин-5-карбоксилата и бензил-(S)-5-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метил-4,5,6,8-тетрагидро-7H-изоксазоло[5,4-c]азепин-7-карбоксилата (**135c-1** и **135c-2**, 354 мг) в ДХМ (10 мл) добавляли TMSI (1 мл). Через 30 мин добавляли HCl (1 н., 2 мл) и перемешивали в течение 30 мин. В результате

концентрирования получали указанные в заголовке соединения (135D-1 и 135D-2) в виде смеси региоизомеров, которые впоследствии использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 167,95 $[M+H]^+$.

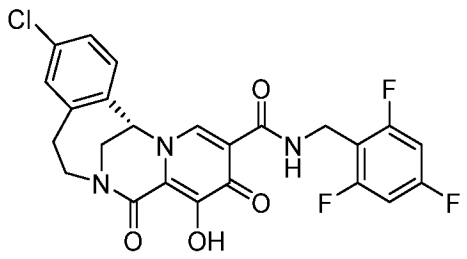
Синтез (12S)-7-гидрокси-3-метил-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,8,12,13-тетрагидро-4H-5,12-метаноизоксазоло[4,5-f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида и (5S)-10-гидрокси-3-метил-9,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,9,11,13-тетрагидро-5H-5,12-метаноизоксазоло[5,4-f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-8-карбоксамида (**135-1** и **135-2**):

[0759] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединению **28** с использованием (S)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-изоксазоло[4,5-c]азепин-7-амина и (S)-3-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-изоксазоло[5,4-c]азепин-5-амина (**135d-1** и **135d-2**) вместо 1,4-оксазепан-6-амина и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата и отделением региоизомеров с помощью нормальнофазовой хроматографии, после чего удаляли защиту ТФУ.

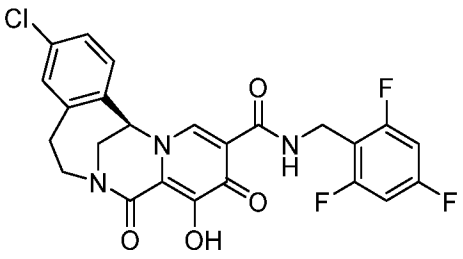
[0760] **135-1**, из пика 1: МС (*m/z*) 475,04 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,27 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 5,36 (dd, J = 16,5, 1,7 Гц, 1H), 4,84 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,67 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,01 – 3,74 (m, 4H), 3,05 (d, J = 18,3 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H).

[0761] **135-2**, из пика 2: МС (*m/z*) 475,05 $[M+H]^+$.^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,33 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 5,70 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,68 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 4,34 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,34 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 2,69 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H).

Пример 133: Получение (13S)-10-хлор-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида и (13R)-10-хлор-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (136-1 и 136-2):



136-1



136-2

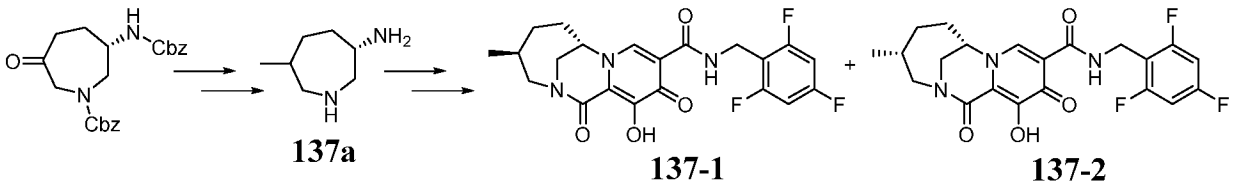
[0762] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **127-1** и **127-2** с использованием 7-хлор-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[d]азепин-2-она вместо 6-хлор-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она.

[0763] **136-1**: МС (*m/z*) 504,20 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,50 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,14 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,73 – 4,55 (m, 2H), 4,45 (dd, J = 15,1, 2,7 Гц, 1H), 4,29 (td, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 3,48 – 3,41 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 15,4, 5,4 Гц, 1H).

[0764] **136-2**: МС (*m/z*) 504,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,12 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,60 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 4,45 (dd, J = 15,1, 2,8 Гц, 1H), 4,29 (td, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 3,60 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,94 – 2,82 (m, 1H).

Пример 134: Получение (4S,7S)-12-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (4R,7S)-12-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-

1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (137-1 и 137-2):



Синтез (3S)-6-метилазепан-3-амина (**137A**):

[0765] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **124** с использованием бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил) амино)-6-оксоазепан-1-карбоксилата вместо (7S)-12-(бензилокси)-1,5,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**103a**) и $Pd(OH)_2/C$ вместо Pd/C.

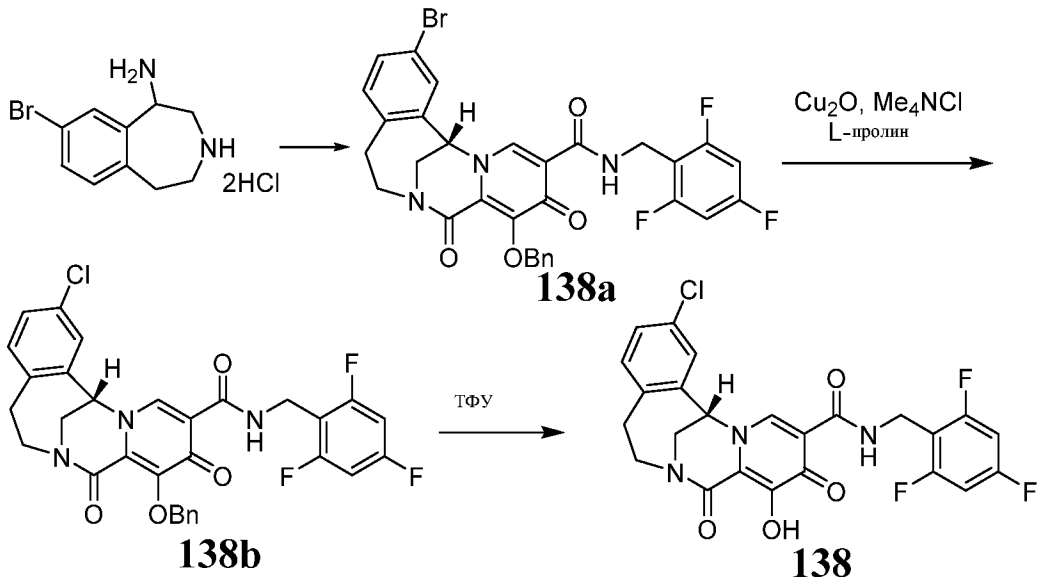
Синтез (4S,7S)-12-гидрокси-4-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**137-1** и **137-2**):

[0766] Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогично соединениям **40-1** и **40-2** с использованием (3S)-6-метилазепан-3-амина (**137a**) вместо rel-(1R,4S,6R)-2-азабицикло[4.2.1]нонан-4-амина (**40f**). Хиральное разделение проводили до снятия бензильной защиты.

[0767] **137-1**: МС (*m/z*) 436,25 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,42 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,98 – 6,75 (m, 2H), 4,71 – 4,48 (m, 3H), 3,87 (dt, J = 14,6, 2,4 Гц, 1H), 3,78 (dd, J = 13,2, 10,3 Гц, 1H), 3,62 (dd, J = 14,7, 1,5 Гц, 1H), 3,30 (dd, J = 13,2, 7,1 Гц, 1H), 2,23 – 2,04 (m, 2H), 1,50 (dt, J = 15,2, 4,1 Гц, 1H), 1,20 (dddd, J = 15,6, 13,2, 10,5, 2,7 Гц, 1H), 1,01 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

[0768] **137-2**: МС (*m/z*) 436,25 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) d 10,38 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,86 (d, J = 10,2 Гц, 2H), 4,58 (d, J = 22,0 Гц, 3H), 4,36 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 3,92 – 3,53 (m, 4H), 2,65 (s, 2H), 1,82 – 1,37 (m, 3H), 0,99 (dd, J = 18,0, 6,4 Гц, 3H).

Пример 135: Получение (13S)-11-хлор-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (138):



Синтез (13S)-4-(бензилокси)-11-бром-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**138a**):

[0769] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **63g** с использованием 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина дигидрохлорида (**122d**) вместо 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-амина дигидробромида (**63f**).

Синтез (13S)-4-(бензилокси)-11-хлор-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**138b**):

[0770] В пробирку для обработки микроволновым излучением, снабженную якорем мешалки, вносили (13S)-4-(бензилокси)-11-бром-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-

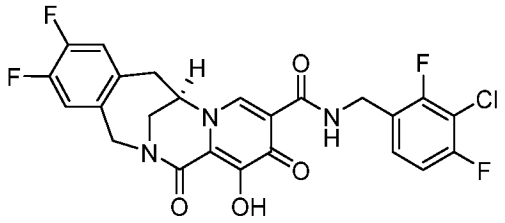
3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамид (**138a**, 0,055 г, 0,086 ммоль), Me_4NCl (0,0094 г, 0,086 ммоль), L-пролин (0,0020 г, 0,017 ммоль) и оксид меди (I) (0,0012 г, 0,0086 ммоль). Трубку герметизировали, вакуумировали и дважды засыпали аргоном. Добавляли этанол (1 мл) и суспензию нагревали до 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% EtOAc/гептан) с получением неразделимой смеси (13S)-4-(бензилокси)-11-бром-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида и (13S)-4-(бензилокси)-11-хлор-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**138a** и **138b**), которую использовали без дополнительной очистки.

Синтез (13S)-11-хлор-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**138**):

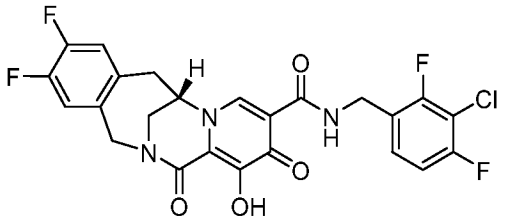
[0771] В колбу, содержащую неразделимую смесь (13S)-4-(бензилокси)-11-бром-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида и (13S)-4-(бензилокси)-11-хлор-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**138a** и **138b**, 0,0085 г, 0,014 ммоль), добавляли 1:1 толуол/раствор ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeCN, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 5-100% ацетонитрилом в воде (0,1% ТФУ) в течение 30 минут с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 504,14 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 5H), 5,98 (s, 1H), 4,61 (qd, J = 14,6, 5,7 Гц, 2H), 4,44 (dd, J = 15,2, 2,8 Гц, 1H), 4,27 (td, J = 12,6, 5,5 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 15,1 Гц, 1H), 3,62 –

3,50 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 15,4, 5,5 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,22 (tt, J = 9,6, 6,3 Гц), -112,53 (t, J = 7,3 Гц).

Пример 136: Получение (6R)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-9,10-дифтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида и (6S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-9,10-дифтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (139-1 и 139-2):



139-1



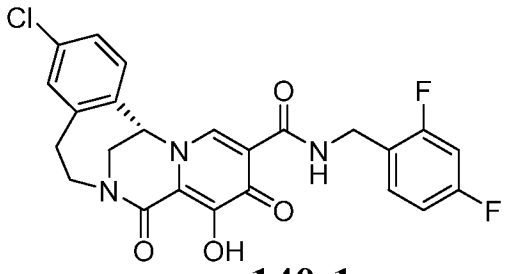
139-2

[0772] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **127-1** и **127-2** с использованием 6,7-дифтор-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она вместо 6-хлор-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она и этил-3-бензилокси-5- [(3-хлор-2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-4-оксопиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. Хиральное разделение проводили с использованием препаративной СФХ (IB, 45% MeOH, содержащей 0,1% диэтиламина).

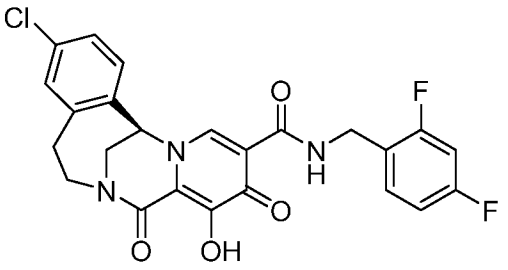
[0773] **139-1**: МС (m/z) 522,15 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 2H), 7,35 – 7,22 (m, 2H), 5,47 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 4,99 (td, J = 7,8, 2,3 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,62 (dd, J = 14,8, 2,8 Гц, 1H), 3,35 – 3,35 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 15,1, 7,6 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -115,99 – -116,39 (m), -118,35 (d, J = 8,0 Гц), -141,06 (ddd, J = 22,1, 11,2, 8,2 Гц), -141,91 (dt, J = 21,1, 9,8 Гц).

[0774] **139-2**: МС (m/z) 522,13 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 2H), 5,47 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 4,99 (td, J = 7,5, 2,2 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,62 (dd, J = 14,8, 2,8 Гц, 1H), 3,38 (dd, J = 15,2, 7,3 Гц, 1H), 2,86 (dd, J = 15,0, 7,6 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -116,19 (td, J = 7,4, 6,2, 2,3 Гц), -118,36 (d, J = 8,1 Гц), -141,05 (ddd, J = 23,3, 11,7, 8,3 Гц), -141,90 (dt, J = 21,0, 9,9 Гц).

Пример 137: Получение (13S)-10-хлор-N-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-3,5-диоксо-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо [g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида и (13R)-10-хлор-N-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-3,5-диоксо-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (140-1 и 140-2):



140-1



140-2

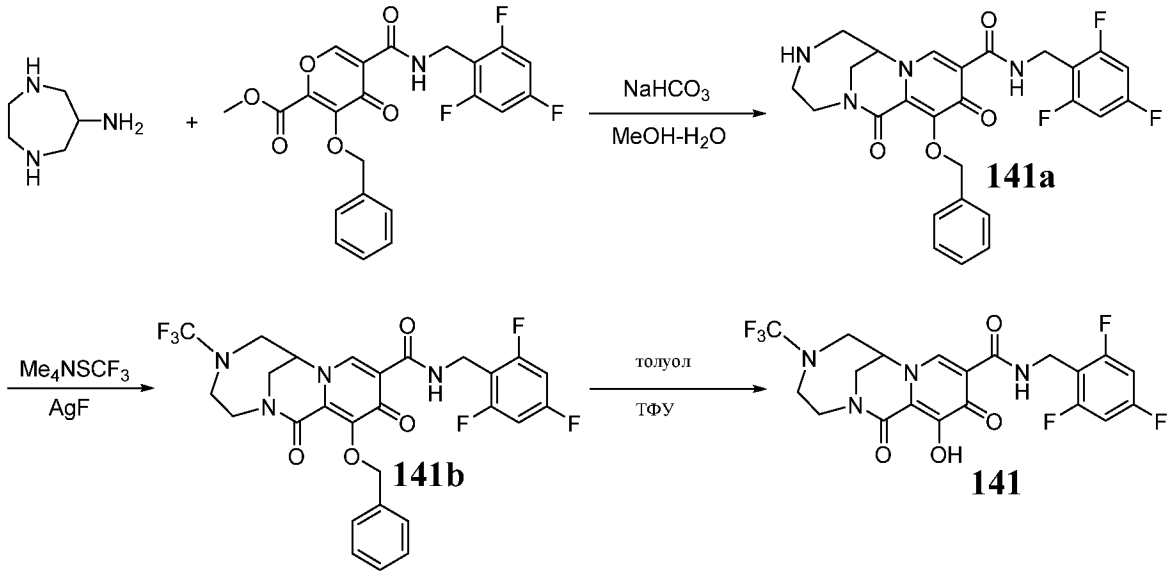
[0775] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **136-1** и **136-2** с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата.

[0776] **140-1**: МС (*m/z*) 486,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,35 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,46 (td, J = 8,7, 6,5 Гц, 1H), 7,41 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,15 – 7,04 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,66 – 4,51 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 15,2, 2,7 Гц, 1H), 4,30 (td,

J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,62 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 2,89 (dd, J = 15,3, 5,4 Гц, 1H).

[0777] **140-2**: МС (*m/z*) 486,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,35 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,46 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 1H), 7,33 – 7,20 (m, 2H), 7,13 – 7,02 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,70 – 4,50 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 15,1, 2,7 Гц, 1H), 4,30 (td, J = 12,7, 5,5 Гц, 1H), 4,02 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,69 – 3,53 (m, 2H), 2,89 (dd, J = 15,3, 5,4 Гц, 1H).

Пример 138: Получение 12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-5-(трифторметил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (141):



Синтез 12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (**141a**):

[0778] К раствору 1,4-диазепан-6-амина (82,2 мг, 0,714 ммоль) в MeOH (3 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли бикарбонат натрия (135 мг, 1,61 ммоль) и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилат (180 мг, 0,402 ммоль)

при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °C, затем экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (**141a**). МС (*m/z*) 513,126 $[M+H]^+$.

Синтез 12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-5-(трифторметил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (**141b**):

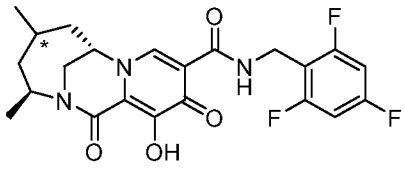
[0779] К раствору 12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (**141a**, 125 мг, 0,244 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли трифторметилтиолат тетраметиламмония (70 мг, 0,399 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли AgF (92,8 мг, 0,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 4 ч. После того, как реакционную смесь охлаждали до кт, реакционную смесь фильтровали через Celite® и растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (**141b**). МС (*m/z*) 581,1 $[M+H]^+$.

Синтез 12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-5-(трифторметил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (**141**):

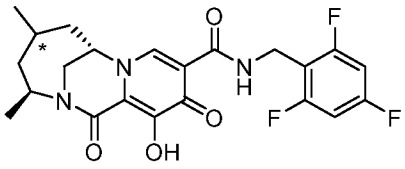
[0780] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **28** с использованием 12-(бензилокси)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-5-(трифторметил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4,7]триазонин-10-карбоксамида (**141b**) вместо (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо [1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (**28a**). МС (*m/z*)

491,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,33 (dt, J = 6,0, 3,9 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,18 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,56 (t, J = 4,5 Гц, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,10 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,85 (d, J = 14,7 Гц, 2H), 3,59 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 13,2, 6,2 Гц, 1H).

Пример 139: Получение (3S,5S,7S)-12-гидрокси-3,5-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (3S,5R,7S)-12-гидрокси-3,5-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (142-1 и 142-2):



142-1



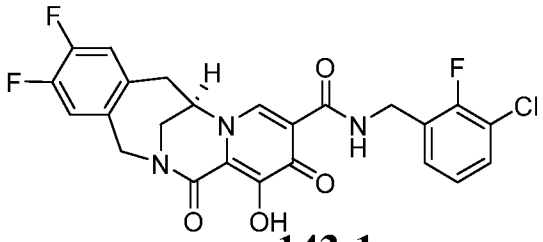
142-2

[0781] Указанные в заголовке соединения получали способом, аналогичным способам получения соединений **108-1** и **108-2**, используя бензил-(2S,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метил-4-оксоазепан-1-карбоксилат вместо бензил-(2S,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метил-3-оксоазепан-1-карбоксилата.

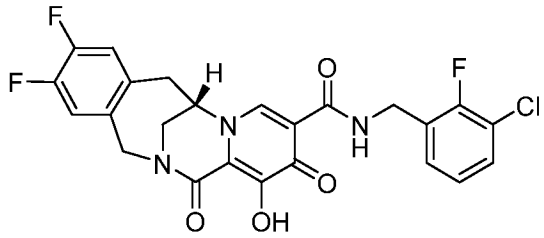
[0782] **142-1**: МС (*m/z*) 450,25 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,47 (s, 1H), 6,92 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,94 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 4,68 (s, 3H), 3,81 (d, J = 17,2 Гц, 2H), 2,04 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,55 (dd, J = 20,7, 10,0 Гц, 2H), 1,27 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,96 (d, J = 5,8 Гц, 3H).

[0783] **142-2**: МС (*m/z*) 450,24 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,47 (s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,41 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,70 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 1,41 (s, 1H), 1,35 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,94 (d, J = 6,0 Гц, 3H).

Пример 140: Получение (6R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-9,10-дифтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо [f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида и (6S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-9,10-дифтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (143-1 и 143-2):



143-1



143-2

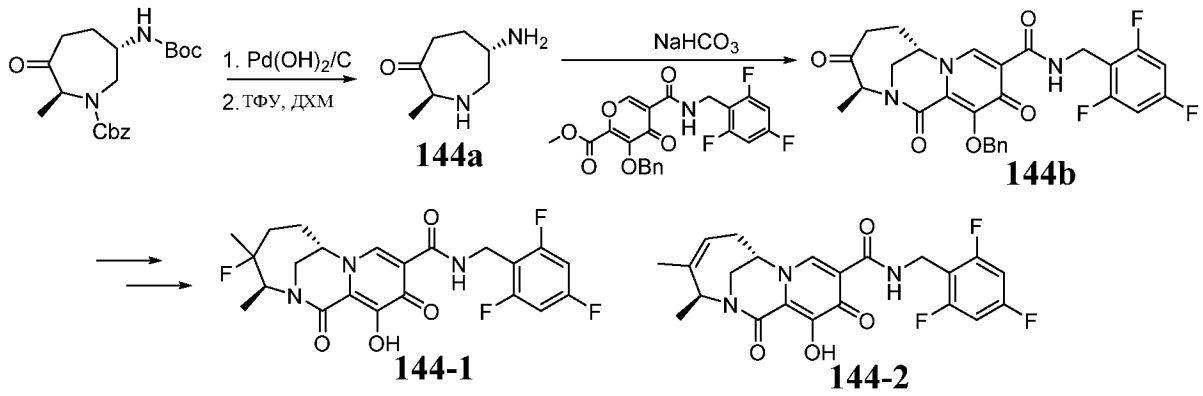
[0784] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **139-1** и **139-2** с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. Хиральное разделение проводили с использованием препаративной СФХ (IB, 50% EtOH, содержащего 0,1% ТФУ).

[0785] **143-1**: МС (m/z) 504,16 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,50 (td, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 11,7, 8,2 Гц, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 2H), 7,20 (td, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 5,00 (td, J = 7,9, 2,2 Гц, 1H), 4,72 – 4,56 (m, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,62 (dd, J = 14,8, 2,8 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 2,87 (dd, J = 15,0, 7,7 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,99 (t, J = 6,9 Гц), -141,06 (ddd, J = 22,2, 11,1, 8,3 Гц), -141,90 (dt, J = 21,2, 10,1 Гц).

[0786] **143-2**: МС (m/z) 504,14 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,50 (td, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 11,7, 8,2 Гц, 1H), 7,38 – 7,23 (m, 2H), 7,20 (td, J = 7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,47 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 5,00 (dt, J = 8,3, 4,1 Гц, 1H),

4,63 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,62 (dd, J = 14,7, 2,8 Гц, 1H), 3,36 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 2,87 (dd, J = 15,1, 7,6 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -121,99 (t, J = 7,1 Гц), -141,06 (ddd, J = 23,0, 11,6, 8,1 Гц), -141,91 (dt, J = 20,8, 9,8 Гц).

Пример 141: Получение (3S,7S)-4-фтор-12-гидрокси-3,4-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (3S,7S)-12-гидрокси-3,4-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (144-1 и 144-2):



Синтез (2S,6S)-6-амино-2-метилазепан-3-она (**144a**):

[0787] К раствору бензил-(2S,6S)-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метил-3-оксоазепан-1-карбоксилата (130 мг) в этаноле (20 мл) и этилацетате (20 мл) добавляли 10% $Pd(OH)_2$/ C (40 мг). Смесь вакуумировали несколько раз и вносили H_2 из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, фильтровали через Celite® и концентрировали с получением трет-бутил-((3S,7S)-7-метил-6-оксоазепан-3-ил)карбамата, который впоследствии использовали без дополнительной очистки.

[0788] ТФУ (1 мл) добавляли к трет-бутил-((3S,7S)-7-метил-6-оксоазепан-3-ил)карбамату в ДХМ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**144a**), которое затем использовали без дополнительной очистки.

Синтез (3S,7S)-12-(бензилокси)-3-метил-1,4,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**144b**):

[0789] $NaHCO_3$ (320 мг, 5,2 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил) карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата (72 мг, 0,52 ммоль) и (2S,6S)-6-амино-2-метилазепан-3-она (**144a**) в метаноле (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным хлоридом аммония. Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (**144b**) с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 540,09 $[M+H]^+$.

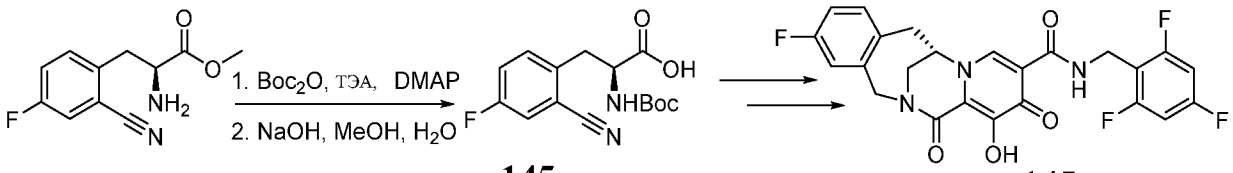
Синтез (3S,7S)-4-фтор-12-гидрокси-3,4-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (3S,7S)-12-гидрокси-3,4-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**144-1** и **144-2**):

[0790] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **132-1**, **132-2** и **132-3** с использованием (3S,7S)-12-(бензилокси)-3-метил-1,4,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**144b**) вместо (7S)-12-(бензилокси)-1,4,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**79a**) и выделением **144-1** в виде смеси стереоизомеров.

[0791] **144-1**: МС (*m/z*) 468,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,40 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,64 – 4,39 (m, 3H), 3,78 – 3,58 (m, 3H), 2,17 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 2,02 – 1,84 (m, 2H), 1,55 (dt, J = 32,2, 14,0 Гц, 2H), 1,37 (d, J = 22,4 Гц, 3H), 1,28 (dd, J = 7,0, 2,0 Гц, 3H).

[0792] **144-2**: МС (*m/z*) 448,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,40 (d, J = 21,2 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 2H), 5,35 – 4,93 (m, 2H), 4,69 – 4,48 (m, 2H), 3,89 – 3,60 (m, 2H), 3,38 (dd, J = 14,6, 1,6 Гц, 1H), 2,91 (dt, J = 17,5, 8,5 Гц, 1H), 2,47 – 2,27 (m, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,73 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 1,39 (dd, J = 10,2, 6,9 Гц, 3H).

Пример 142: Получение (6S)-10-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (145):



145a **145**

Синтез (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-циано-4-фторфенил)пропановой кислоты (**145a**):

[0793] Раствор метил-(S)-2-амино-3-(2-циано-4-фторфенил)пропаноата (1 г, 4,5 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (1,47 г, 6,75 ммоль), триметиламина (1,9 мл, 13,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. К смеси добавляли ДХМ (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем к смеси добавляли ДМАП (100 мг, 0,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли ДХМ,

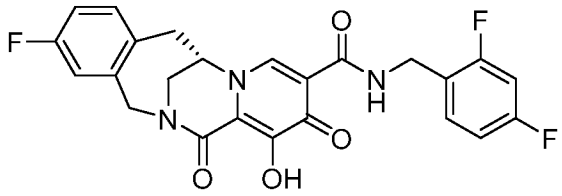
промывали насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу отделяли, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc/гексаном (0-100%), с получением метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-циано-4-фторфенил)пропаноата.

[0794] Смесь метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-циано-4-фторфенил)пропаноата (1,15 г, 3,57 ммоль) в 2 н. NaOH (3,5 мл, 7,0 ммоль) и MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в ДХМ и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гексан, а затем 0-20% MeOH/ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (**145a**).

Синтез (6S)-10-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (**145**):

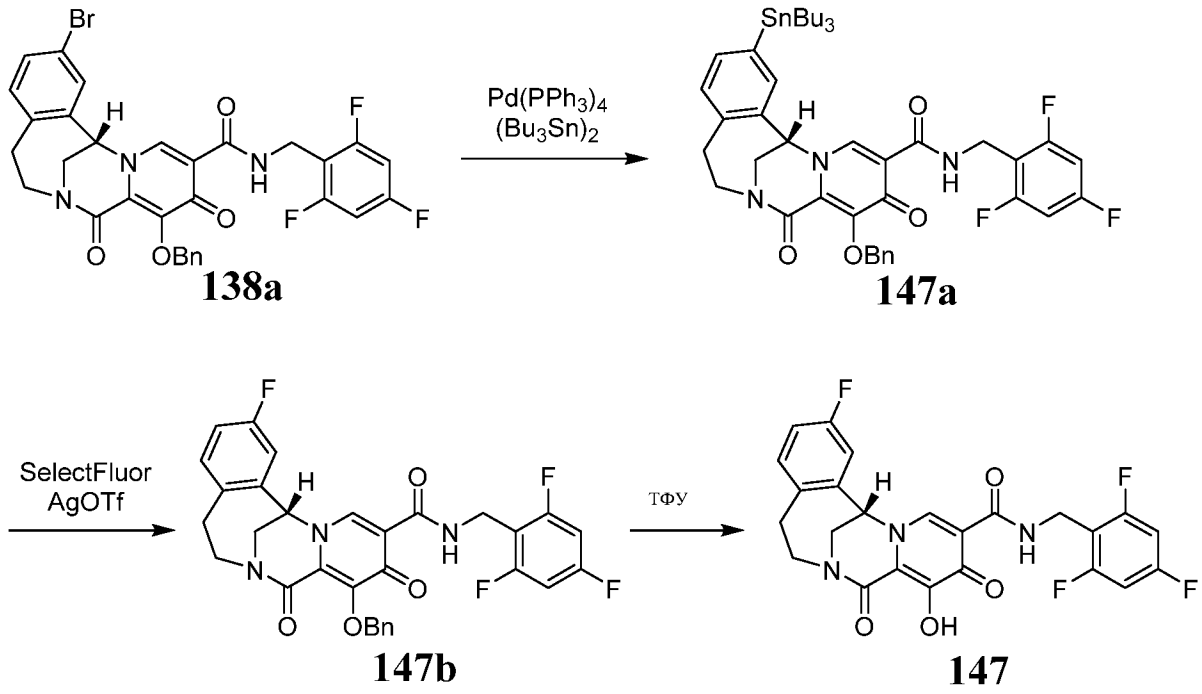
[0795] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **70** с использованием (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-циано-4-фторфенил)пропановой кислоты (**145a**) вместо (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-цианофенил)пропановой кислоты. МС (*m/z*) 488,17 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,29 – 7,12 (m, 4H), 7,06 (td, J = 8,4, 2,8 Гц, 1H), 5,52 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 4,98 (td, J = 7,7, 2,4 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,46 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 14,7, 2,9 Гц, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,83 (dd, J = 15,0, 7,7 Гц, 1H).

Пример 143: Получение (6S)-N-(2,4-дифторбензил)-10-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (146):



[0796] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **145** с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 470,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,33 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,6, 6,6 Гц, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 2H), 7,07 (tt, J = 8,4, 3,5 Гц, 2H), 5,53 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 5,00 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,47 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 3,80 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 14,8, 2,8 Гц, 1H), 3,41 (dd, J = 15,1, 7,4 Гц, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,84 (dd, J = 15,0, 7,7 Гц, 1H).

Пример 144: Получение (13S)-11-фтор-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (147):



Синтез (13S)-4-(бензилокси)-3,5-диоксо-11-(трибутилстаннил)-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**147a**):

[0797] К суспензии (13S)-4-(бензилокси)-11-бром-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо [g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**138a**, 0,030 г, 0,047 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,0027 г, 0,0024 ммоль) в толуоле (0,5 мл) в атмосфере Ar (г) в герметичной пробирке для обработке микроволновым излучением добавляли гексабутилдитин (0,054 г, 0,094 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-20% EtOAc/гептан, затем 100% EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (**147a**). МС (m/z) 848,10 $[M+H]^+$.

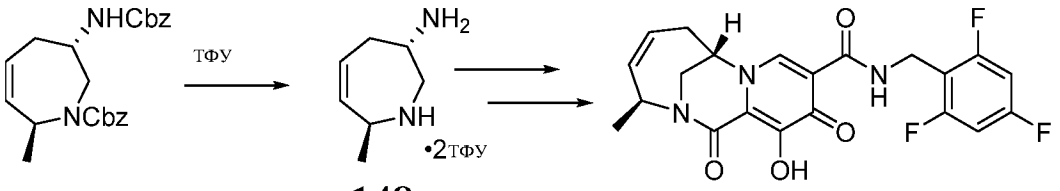
Синтез (13S)-4-(бензилокси)-11-фтор-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**147b**):

[0798] К раствору (13S)-4-(бензилокси)-3,5-диоксо-11-(трибутилстаннил)-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**147a**, 0,026 г, 0,031 ммоль) в ацетоне (1 мл) при комнатной температуре добавляли трифлат серебра (0,016 г, 0,062 ммоль) и SelectFluor (0,013 г, 0,037 ммоль). Через 20 мин реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-70% EtOAc/гептан) с получением указанного в заголовке соединения (**147b**). МС (m/z) 578,15 $[M+H]^+$.

Синтез (13S)-11-фтор-4-гидрокси-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**147**):

[0799] В колбу, содержащую (13S)-4-(бензилокси)-11-фтор-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамид (**147b**, 0,013 г, 0,022 ммоль) добавляли раствор толуола/ТФУ 1:1 (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeCN, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 5-100% ацетонитрилом (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 30 минут с получением указанного в заголовке соединения (**147**). МС (m/z) 488,16 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 6,1 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,14 (td, J = 8,2, 2,7 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 10,3, 2,8 Гц, 1H), 6,01 (d, J = 20,4 Гц, 1H), 4,68 – 4,54 (m, 2H), 4,46 (dd, J = 15,2, 2,8 Гц, 1H), 4,37 – 4,19 (m, 1H), 4,00 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,89 (dd, J = 15,3, 5,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,25 (ddt, J = 11,7, 6,3, 2,5 Гц), -112,53 (t, J = 7,7 Гц), -115,54 (q, J = 8,4, 7,9 Гц).

Пример 145: Получение (3S,7S)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (148):



Синтез (3S,7S)-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-3-амина •2ТФУ (**148a**):

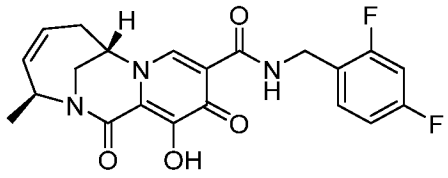
[0800] Раствор бензил-(3S,7S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (0,200 г, 0,507 ммоль) в ТФУ (5 мл) нагревали до 100 °C в герметично закрытом флаконе в течение 2 ч. Раствор концентрировали с получением (3S,7S)-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-3-амина •2ТФУ, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (m/z) 126,95 $[M+H]^+$.

Синтез (3S,7S)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**148**):

[0801] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **28** с использованием (3S,7S)-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-3-амина • 2ТФУ (**148a**) вместо 1,4-оксазепан-6-амина и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 434,23 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,38 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,28 – 7,11 (m, 2H), 5,59 – 5,38 (m, 2H), 5,33 – 5,16 (m, 1H), 4,95 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 3,78 (dd, J = 14,4, 2,7 Гц, 1H), 3,61 (d, J = 14,1 Гц, 1H), 2,89 (dt, J = 17,3, 8,5 Гц, 1H),

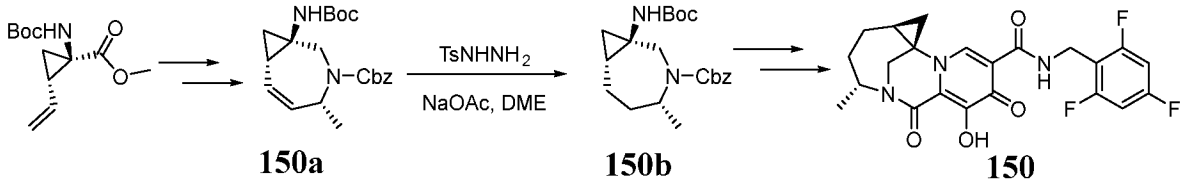
2,29 – 2,15 (m, 1H), 1,26 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,28 (tt, J = 9,3, 6,2 Гц), -112,55 (t, J = 7,3 Гц).

Пример 146: Получение (3S,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (149):



[0802] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **148** с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 416,24 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,36 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,6, 6,6 Гц, 1H), 7,24 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,06 (ddd, J = 10,7, 8,2, 2,5 Гц, 1H), 5,52 (ddt, J = 10,3, 7,6, 2,7 Гц, 1H), 5,46 (dt, J = 11,6, 2,2 Гц, 1H), 5,31 – 5,20 (m, 1H), 5,02 – 4,92 (m, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 3,79 (dd, J = 14,4, 2,8 Гц, 1H), 3,63 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 2,90 (dt, J = 17,3, 8,5 Гц, 1H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 1,26 (dd, J = 7,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -112,38 (p, J = 7,8 Гц), -114,98 (q, J = 8,4 Гц).

Пример 147: Получение (*1aS,4R,11aS*)-7-гидрокси-4-метил-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1a ,2,3,4,6,8-гексагидро-1H-5,11a-метаноциклопропа[h]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (150):



150a **150b** **150**

Синтез бензил-(1R,4R,7S)-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метил-3-азабицикло[5.1.0]окт-5-ен-3-карбоксилата (**150a**):

[0803] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **65c** с использованием (R)-бут-3-ен-2-амина вместо аллиламина и бензилхлороформиата и карбоната калия для защиты Cbz вместо ди-трет-бутилдикарбоната и триметиламина для защиты Boc. МС (*m/z*) 372,77 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(*1R,4R,7R*)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метил-3-азабицикло[5.1.0]октан-3-карбоксилата (**150b**):

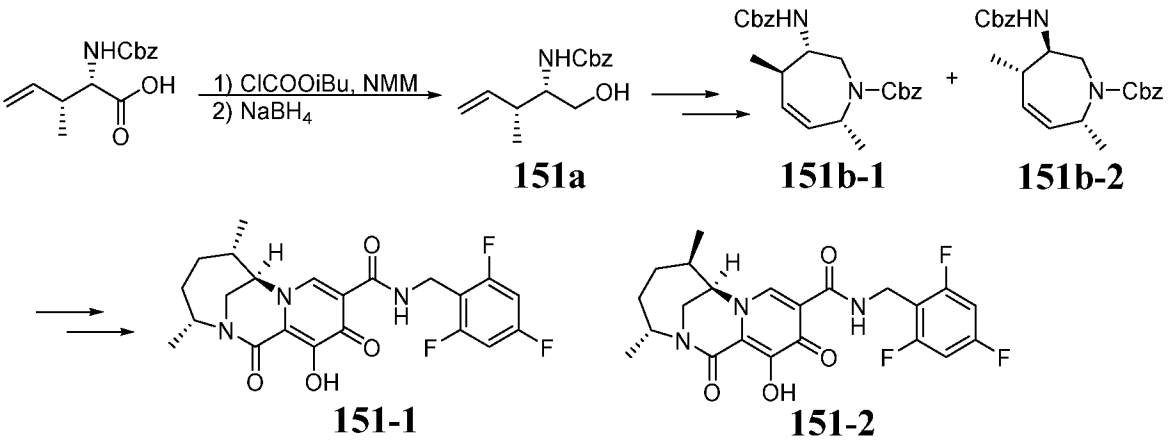
[0804] Смесь бензил-(*1R,4R,7S*)-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метил-3-азабицикло [5.1.0]окт-5-ен-3-карбоксилата (**150a**, 171,6 мг, 0,461 ммоль), *п*-толуолсульфонгидразида (646,6 мг, 3,47 ммоль) и ацетата натрия (569,1 мг, 6,94 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (7,5 мл) и воды (0,75 мл) перемешивали при 95 °C в течение 17 ч. Добавляли дополнительное количество *п* -толуолсульфонгидразида (646,1 мг, 3,47 ммоль), ацетат натрия (569,5 мг, 6,94 ммоль), 1,2-диметоксиэтан (7,5 мл) и воду (0,75 мл), после чего полученную смесь перемешивали с обратным холодильником в бане с температурой 95 °C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали, удаляя большую часть ДМЭ, остаток растворяли в воде (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл).

Экстракты промывали водой (30 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Неочищенный остаток дважды подвергали воздействию тех же условий с *п*-толуолсульфонгидразидом (1746 мг, 9,38 ммоль), ацетатом натрия (1548 мг, 18,9 ммоль), 1,2-диметоксиэтаном (20 мл) и водой (2 мл), а затем экстрагировали, как описано выше. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5-30% этилацетатом в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (**150b**). МС (*m/z*) 374,83 $[M+H]^+$.

Синтез (1aS ,*4R,11aS*)-7-гидрокси-4-метил-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1a,2,3,4,6,8-гексагидро-1H-5,11a-метаноциклопропа[h]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-9-карбоксамида (150):

[0805] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **65-2** с использованием бензил-(*1R,4R,7R*)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метил-3-азабицикло [5.1.0]октан-3-карбоксилата (**150b**) вместо бензил-(*1S,7R*)-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[5.1.0]окт-5-ен-3-карбоксилата (**65d-2**). МС (*m/z*) 448,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,27 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,89 – 6,76 (m, 2H), 4,63 – 4,51 (m, 3H), 4,08 (dd, J = 15,0, 1,4 Гц, 1H), 3,42 (dqd, J = 11,2, 7,1, 2,6 Гц, 1H), 3,16 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,79 – 1,71 (m, 1H), 1,69 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,38 – 1,20 (m, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,36, -111,13 (tt, J = 9,0, 6,2 Гц), -113,89 (t, J = 7,0 Гц).

Пример 148: Получение (*3R,6S,7R*)- и (*3R,6R,7S*)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (151-1 и 151-2):



Синтез бензил-рац-((*2S,3R*)-1-гидрокси-3-метилпент-4-ен-2-ил)карбамата (**151a**):

[0806] Рацемический раствор (*2S,3R*)-2-(бензилоксикарбониламино)-3-метилпент-4-еновой кислоты (2,0 г, 7,60 ммоль) и 4-метилморфолина (1 мл, 9,20 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) перемешивали на ледяной солевой бане, при этом добавляли изобутилхлорформиат (1,2 мл, 9,10 ммоль) по каплям. Через 30 мин реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали тетрагидрофураном (10 мл).

[0807] Фильтрат перемешивали в ледяной солевой бане и по каплям добавляли раствор боргидрида натрия в воде (4 мл). Реакционную смесь дополнительно разбавляли водой (16 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и водой (50 мл), после чего продукт экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). Экстракты промывали солевым раствором (100 мл), а органические фракции объединяли, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 15-55% этилацетатом в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (**151a**). МС (*m/z*) 249,81 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(*3R,4S,7R*) и (*3S,4R,7R*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**151b-1** и **151b-2**):

[0808] Смесь указанных в заголовке соединений получали аналогично соединению **129d** с использованием бензил-рац-((2S,3R)-1-гидрокси-3-метилпент-4-ен-2-ил)карбамата (**151a**) вместо *трет*-бутил-(*S*)-(1-гидроксипент-4-ен-2-ил)карбамата (**129b**) и (R)-бут-3-ен-2-амина вместо 1-винилциклопропанамина; гидрохлорида (**129a**). Два диастереомера разделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% этилацетатом в гексане с получением указанных в заголовке соединений в виде отделенных стереоизомеров. **151b-1**: МС (*m/z*) 409,00 $[M+H]^+$; **151b-2**: МС (*m/z*) 409,03 $[M+H]^+$.

Синтез (*3R,6S,7R*)- и (*3R,6R,7S*)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (151-1 и 151-2):

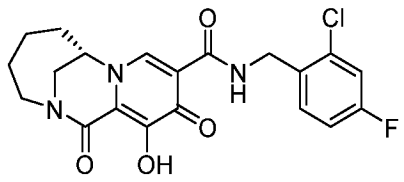
[0809] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **65-1** и **65-2** с использованием бензил-(*3R,4S,7R*)-3-(((бензилокси)карбонил) амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата или (*3S,4R,7R*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**151b-1** или **151b-2**) вместо бензил-(*1R,7S*)-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[5.1.0]окт-5-ен-3-карбоксилата или (*1S,7R*)-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-азабицикло[5.1.0]окт-5-ен-3-карбоксилата (**65d-1** или **65d-2**).

[0810] **151-1**: МС (*m/z*) 450,23,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,50 (dp, J = 10,3, 6,8 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,65 – 3,48 (m, 2H), 2,18 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 1,85 (dt, J = 14,4,

7,0 Гц, 1H), 1,63 – 1,46 (m, 2H), 1,38 – 1,26 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,12 (d, J = 7,4 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,34, -111,13 (tt, J = 9,4, 6,3 Гц), -113,84 (t, J = 7,2 Гц).

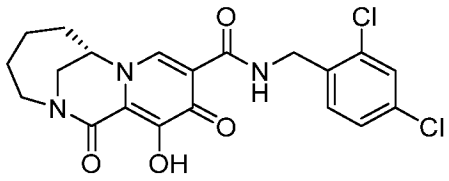
[0811] **151-2**: МС (*m/z*) 450,23,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,50 (dp, J = 10,3, 6,8 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 3,65 – 3,48 (m, 2H), 2,18 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 1,85 (dt, J = 14,4, 7,0 Гц, 1H), 1,63 – 1,46 (m, 2H), 1,38 – 1,26 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,12 (d, J = 7,4 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,34, -111,13 (tt, J = 9,4, 6,3 Гц), -113,84 (t, J = 7,2 Гц).

Пример 149: Получение (7S)-N-(2-хлор-4-фтор-бензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (152):



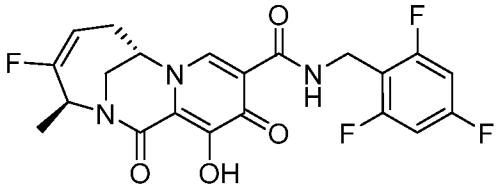
[0812] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **51** с использованием (2-хлор-4-фторфенил)метанамина вместо (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина. МС (*м/з*) 420,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,48 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,6, 6,2 Гц, 1H), 7,22 (td, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 4,79 – 4,76 (m, 1H), 4,58 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,14 (dt, J = 13,2, 7,8 Гц, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 14,6, 1,9 Гц, 1H), 3,08 (ddd, J = 13,1, 6,8, 3,6 Гц, 1H), 2,09 – 1,95 (m, 1H), 1,93 – 1,74 (m, 3H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,15 (q, J = 12,0 Гц, 1H).

Пример 150: Получение (7S)-N-(2,4-дихлорбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (153):

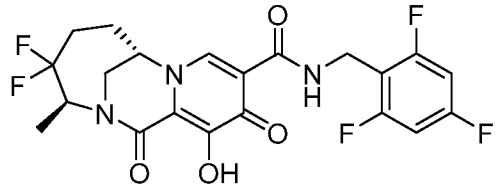


[0813] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **51** с использованием (2,4-дихлорфенил)метанамина вместо (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина. МС (*m/z*) 436,18 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,50 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,59 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,15 (dt, J = 15,0, 7,7 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 3,14 – 3,01 (m, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 3H), 1,71 – 1,60 (m, 1H), 1,22 – 1,09 (m, 1H).

Пример 151: Получение (3S,7S)-4-фтор-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (3S,7S)-4,4-дифтор-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (154-1 и 154-2):



154-1



154-2

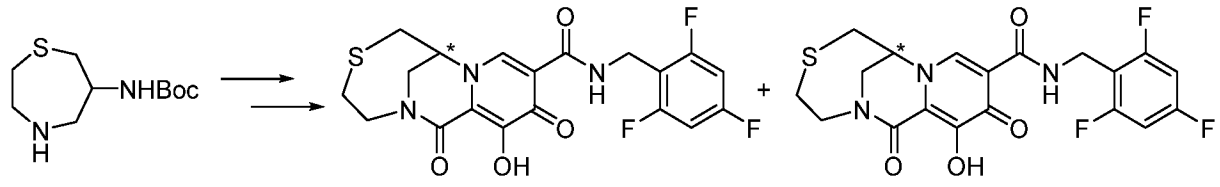
[0814] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **118-2** и **113** с использованием (3S,7S)-12-(бензилокси)-3-метил-1,4,11-триоксо-N-(2,4,6-

трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**144b**) вместо (3S,7S)-12-(бензилокси)-3-метил-1,5,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида.

[0815] **154-1**: МС (*m/z*) 452,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8,41 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 6,97 – 6,77 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 5,38 – 5,23 (m, 1H), 4,81 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,62 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 3,89 (dd, J = 14,5, 2,7 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 2,93 (dt, J = 18,0, 8,8 Гц, 2H), 2,11 (s, 2H), 1,44 (dd, J = 7,1, 1,7 Гц, 3H).

[0816] **154-2**: МС (*m/z*) 472,25 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 2H), 4,93 – 4,79 (m, 1H), 4,62 (d, J = 5,6 Гц, 3H), 3,80 – 3,57 (m, 4H), 2,38 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,02 (m, 3H), 1,38 (dd, J = 7,0, 2,0 Гц, 3H).

Пример 152: Получение (*7S*)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]тиадиазонин-10-карбоксамида и (*7R*)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]тиадиазонин-10-карбоксамида (155-1 и 155-2):



155-1 **155-2**

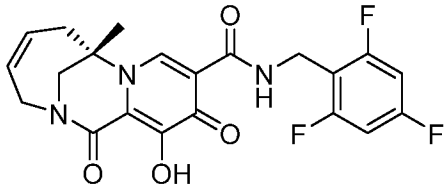
[0817] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединению **70** с использованием трет-бутил-(1,4-тиазепан-6-ил)карбамата вместо трет-бутил-(S)-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-ил)карбамата (**70c**) и выделяли в виде смеси стереоизомеров. Стереоизомеры разделяли после снятия бензильной защиты

(хроматография SFC на IB 4,6x100 мм 5 мкм, элюируя 45% EtOH-ТФУ, скорость потока 3 мл/мин, 100 бар, 40 °C, 5 мкл). МС (*m/z*) 440,1 $[M+H]^+$.

[0818] **155-1**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,79 – 6,62 (m, 2H), 4,77 – 4,55 (m, 4H), 4,08 (dd, J = 14,5, 2,5 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,37 – 3,11 (m, 3H), 2,90 (ddd, J = 14,5, 8,1, 5,7 Гц, 2H).

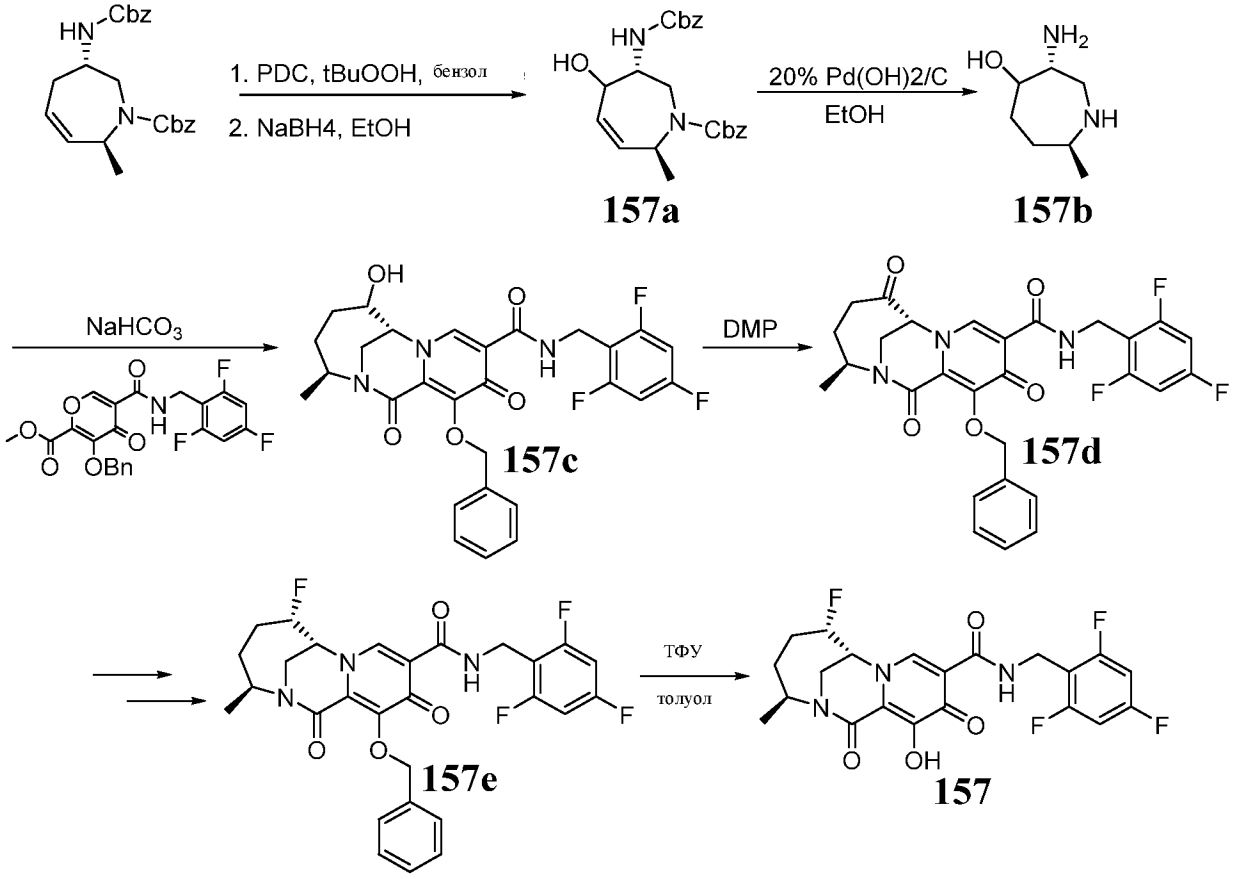
[0819] **155-2**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,79 – 6,62 (m, 2H), 4,77 – 4,55 (m, 4H), 4,08 (dd, J = 14,5, 2,5 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,37 – 3,11 (m, 3H), 2,90 (ddd, J = 14,5, 8,1, 5,7 Гц, 2H).

Пример 153: Получение (7S)-12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (156):



[0820] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **148**, используя трет-бутил-(3S)-3-(бензилоксикарбониламино)-3-метил-4,7-дигидро-2H-азепин-1-карбоксилат вместо бензил-(3S,7S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата. МС (*m/z*) 434,20 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,41 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,21 (ddd, J = 11,7, 8,7, 3,1 Гц, 2H), 5,73 – 5,57 (m, 2H), 4,94 – 4,82 (m, 1H), 4,57 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 3,80 – 3,66 (m, 2H), 3,58 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,43 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 1,67 (s, 3H).

Пример 154: Получение (3S,6S,7R)-6-фтор-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (157):



Синтез бензил-(3R,7S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидрокси-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**157a**):

[0821] К раствору бензил-(3S,7S)-3-(бензилоксикарбониламино)-7-метил-2,3,4,7-тетрагидроазепин-1-карбоксилата(1,06 г, 2,68 ммоль) в бензоле (28 мл) при комнатной температуре добавляли целит (1,058 г). К перемешиваемой смеси добавляли дихромат пиридиния (4,036 г, 10,7 ммоль) с последующим добавлением трет-бутилгидропероксида (1,03 мл, 10,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита, осадок на фильтре промывали EtOAc и фильтрат смешивали с 1 н. тиосульфатом натрия и интенсивно перемешивали в

течение 1 часа. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, смешивали с силикагелем, концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью нормальной фазовой хроматографии (24 г силикагеля, 0-70% EtOAc/гексаны, сухая загрузка) с получением бензил-(3R,7S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-метил-4-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата. МС (*m/z*) 408,86 $[M+H]^+$.

[0822] Бензил-(3R,7S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-метил-4-оксо-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат растворяли в EtOH (10,0 мл) при 0 °C. Добавляли боргидрид натрия (97,7 мг, 2,58 ммоль) и смесь удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и по каплям гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Затем смесь концентрировали для удаления EtOH, разделяли между EtOAc (50,0 мл) и водой (20,0 мл), и органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**157a**). МС (*m/z*) 410,89 $[M+H]^+$.

Синтез (3R,7S)-3-амино-7-метилазепан-4-ол (**157b**):

[0823] Бензил-(3R,7S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидрокси-7-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (**157a**, 500 мг, 1,22 ммоль) растворяли в EtOH (10,0 мл) при комнатной температуре и добавляли 20% $Pd(OH)_2/C$ (50% масс. воды, 90,0 мг). Полученную смесь трижды дегазировали и промывали азотом, затем трижды дегазировали и промывали водородом, после чего гидрировали в атмосфере баллона с водородом в течение ночи. Реакцию фильтровали через целит, осадок на фильтре промывали EtOH и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке

соединения (157b), которое переносили далее без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 145,07 $[M+H]^+$.

Синтез (3S,6R,7R)-12-(бензилокси)-6-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**157c**):

[0824] (3R,7S)-3-амино-7-метилазепан-4-ол (**157b**, 156 мг, 1,08 ммоль) и метил-3-бензилокси-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиран-2-карбоксилат (484 мг, 1,08 ммоль) обрабатывали смесью MeOH (10,0 мл) и воды (2,0 мл) при комнатной температуре. Добавляли бикарбонат натрия (182 мг, 2,16 ммоль) и полученную смесь нагревали при 50 °C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали и полученный остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и насыщенным бикарбонатом натрия (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в MeOH (10 мл) и обрабатывали 5 M LiOH в воде (1 мл) при 50 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в EtOAc, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, фильтрат смешивали с силикагелем, концентрировали досуха и очищали с помощью нормальнофазовой хроматографии (силикагель 12 g, 0-100% EtOAc/гексаны, затем 0-10% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (**157c**). МС (*m/z*) 542,15 $[M+H]^+$.

Синтез (3S,7R)-12-(бензилокси)-3-метил-1,6,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**157d**):

[0825] (3S,6R,7R)-12-(бензилокси)-6-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-

карбоксамид (**157c**, 121 мг, 0,223 ммоль) растворяли в ДХМ (3,0 мл) при 0 °C. Добавляли DMP (142 мг, 0,335 ммоль) и реакционную смесь удаляли с охлаждающей бани и оставляли перемешиваться при кт в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили смесью 1:1 тиосульфата натрия (5 мл) и нас. $NaHCO_3$ (5 мл) и энергично перемешивали при кт в течение 20 мин. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл), слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки с помощью нормальной фазовой хроматографии (12 г силикагеля, 0-100% EtOAc/гексаны, затем 0-10% MeOH/EtOAc) получали указанное в заголовке соединение (**157d**). МС (*m/z*) 540,11 $[M+H]^+$.

Синтез (3S,6S,7R)-12-(бензилокси)-6-фтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**157e**):

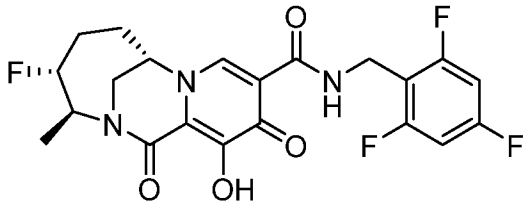
[0826] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **53d-1**, используя (3S,7R)-12-(бензилокси)-3-метил-1,6,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**157d**) вместо бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-6-оксоазепан-1-карбоксилата (**53b-1**).

Синтез (3S,6S,7R)-6-фтор-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**157**):

[0827] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **147** с использованием (3S,6S,7R)-12-(бензилокси)-6-фтор-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**157d**) вместо (13S)-4-(бензилокси)-11-фтор-3,5-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,5,8,13-тетрагидро-7H-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-2-карбоксамида (**147b**). МС (*m/z*) 454,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,53 (s, 1H), 10,44 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,30 – 7,15 (m, 2H), 5,22 (dq, J = 50,8, 7,7 Гц, 1H),

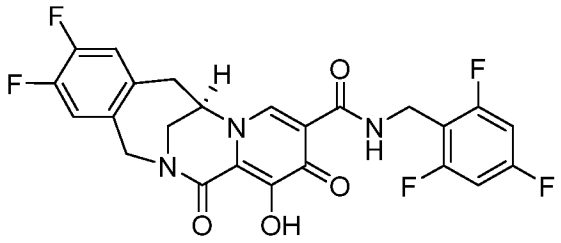
4,62 – 4,51 (m, 3H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 4,01 (dd, J = 12,9, 11,1 Гц, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 2,30 – 1,97 (m, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 155: Получение (3S,4R,7S)-4-фтор-12-гидрокси-3-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (158):



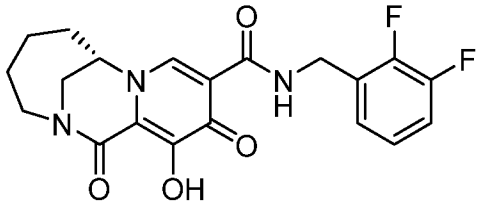
[0828] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **157**, используя (3S,7S)-12-(бензилокси)-3-метил-1,4,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**144b**) вместо (3S,7R)-12-(бензилокси)-3-метил-1,6,11-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**157d**). МС (*m/z*) 454,25 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 8,43 (s, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 2H), 5,02 (ddd, *J* = 48,7, 6,8, 4,7 Гц, 2H), 4,79 – 4,53 (m, 3H), 3,70 (t, *J* = 2,7 Гц, 2H), 2,28 – 2,14 (m,23H), 1,49 (dddd, *J* = 35,8, 16,3, 13,5, 3,0 Гц, 2H), 1,37 (dd, *J* = 7,1, 2,2 Гц, 3H).

Пример 156: Получение (6R)-9,10-дифтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (159):



[0829] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **127-2** с использованием 6,7-дифтор-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она вместо 6-хлор-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она. Хиральное разделение с использованием препаративной хиральной ВЭЖХ (IH, 60:40 гексан/EtOAc) давало указанное в заголовке соединение (**159**) после снятия защиты с вещества второго пика элюирования. МС (*m/z*) 506,15 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,35 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 11,7, 8,1 Гц, 1H), 7,34 – 7,14 (m, 3H), 5,46 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 4,98 (td, J = 7,4, 2,2 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,43 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 14,9, 2,8 Гц, 1H), 3,37 (dd, J = 15,2, 7,3 Гц, 1H), 2,86 (dd, J = 15,1, 7,6 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,26 (tt, J = 9,4, 6,3 Гц), -112,59 (t, J = 7,2 Гц), -141,08 (ddd, J = 20,7, 11,6, 8,2 Гц), -141,92 (dt, J = 20,8, 10,0 Гц).

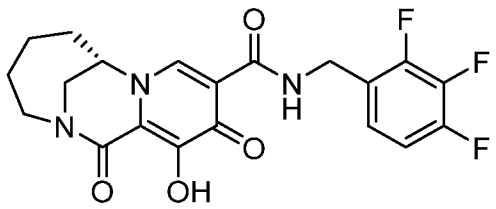
Пример 157: (7S)-N-(2,3-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (160):



[0830] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **51** с использованием (2,3-дифторфенил)метанамина вместо (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина. МС (*m/z*) 404,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,50 (s, 1H), 7,27 – 7,09 (m, 3H), 4,72 (m, 3H), 4,34 (dt, *J* = 13,3, 8,0 Гц, 1H), 3,99 (d, *J* = 14,8 Гц,

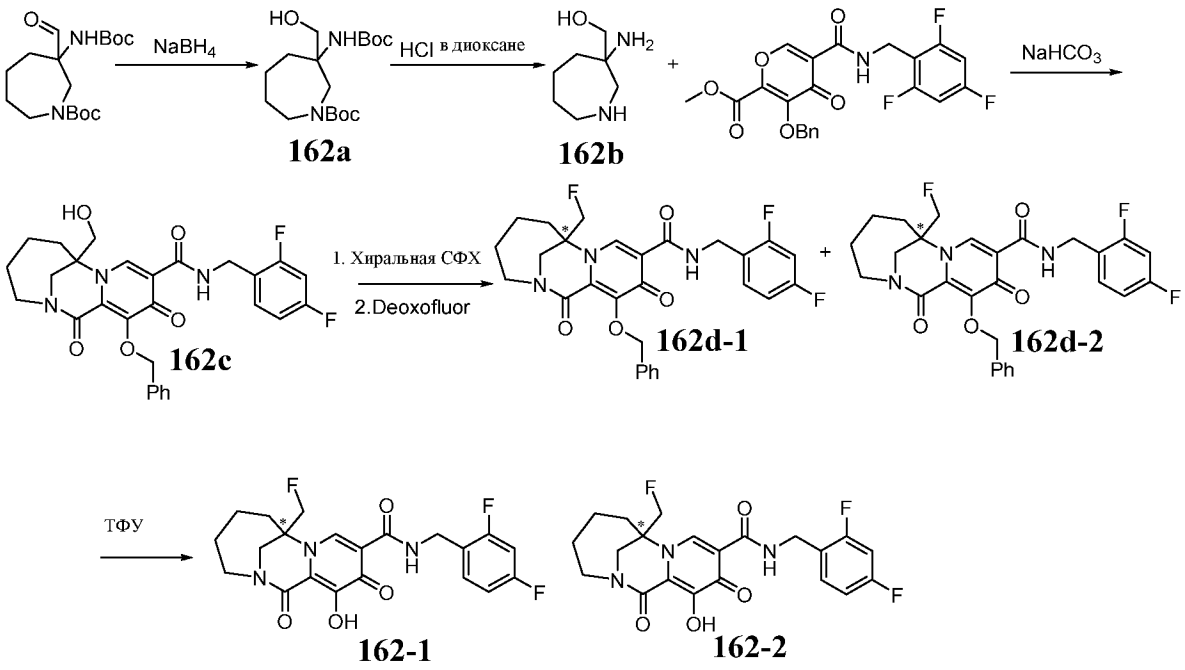
1H), 3,74 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,21 (ddd, *J* = 13,4, 7,1, 3,0 Гц, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,96 – 1,74 (m, 2H), 1,33 (q, *J* = 11,9 Гц, 1H).

Пример 158: (7S)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,3,4-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (161):



[0831] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **51** с использованием (2,3,4-трифторфенил)метанамина вместо (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина. МС (*m/z*) 422,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d$_4$) δ 8,49 (s, 1H), 7,22 (q, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 1H), 4,69 (m, 3H), 4,34 (dt, *J* = 13,4, 8,1 Гц, 1H), 3,99 (d, *J* = 14,6 Гц, 1H), 3,74 (dd, *J* = 14,8, 1,9 Гц, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,32 (q, *J* = 12,3 Гц, 1H).

Пример 159: Получение (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-7-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7R)-N-(2,4-дифторбензил)-7-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (162-1 и 162-2):



Синтез трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(гидроксиметил)азепан-1-карбоксилата (162a):

[0832] $NaBH_4$ (0,0955 г, 2,52 ммоль) добавлялТФУ створу трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-формилазепан-1-карбоксилата (0,56 г, 1,68 ммоль) в MeOH (6 мл) при 0 °C. Раствор смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали $NaHCO_3$ (15 мл), H_2O и солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (**162a**) без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 367,2 $[M+Na]^+$.

Синтез (3-аминоазепан-3-ил)метанола (**162b**):

[0833] 4 М HCl в диоксане (0,84 мл, 3,36 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(гидроксиметил)азепан-1-карбоксилата (**162a**, 0,579 г, 1,68 ммоль) в ДХМ (5 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч,

растворитель удаляли под вакуумом и указанное в заголовке соединение (**162b**) получали в виде соли HCl. МС (*m/z*) 145,3 $[M+H]^+$.

Синтез 12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-7-(гидроксиметил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**162c**):

[0834] (3-Аминоазепан-3-ил)метанол;HCl (**162b**, 28,5 мг, 0,112 ммоль) и $NaHCO_3$ (0,075 г, 0,894 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата (0,05 г, 0,112 ммоль) в MeOH (1 мл) и H_2O (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 24 ч, затем при 45 °C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали H_2O (10 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колонки с диоксидом кремния с получением указанного в заголовке соединения (**162c**). МС (*m/z*) 524,1 $[M+H]^+$.

Синтез (7S)- и (7R)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-7-(фторметил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**162d-1** и **162d-2**):

[0835] 12-(Бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-7-(гидроксиметил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**162c**) разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной хроматографии на колонке IA с использованием метанола в качестве сорастворителя. Отдельные энантиомеры (0,05 г, 0,09 ммоль) растворяли в ДХМ при 0 °C в атмосфере N_2 и добавляли Deoxo-fluor (0,245 г, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 дней, затем гасили добавлением по каплям насыщенного водного $NaHCO_3$ при 0 °C, перемешивая в течение 1 ч. Органическую фазу отделяли и сушили над $MgSO_4$,

концентрировали и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем с получением указанных в заголовке соединений (**162d-1** и **162d-2**). МС (*m/z*) 526,2 $[M+H]^+$.

Синтез (7S)- и (7R)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-7-(фторметил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**162-1** и **162-2**):

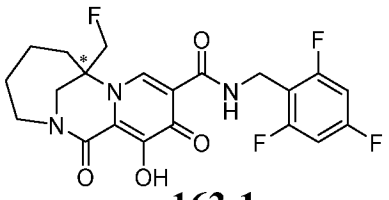
[0836] К (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-7-(фторметил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду или (7R)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-7-(фторметил)-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (162d-1 или 162d-2, 0,03 г, 0,055 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь концентрировали, и полученное неочищенное вещество очищали с помощью преп. ВЭЖХ с получением указанных в заголовке соединений (**162-1** и **162-2**). МС (*m/z*) 436,2 $[M+H]^+$.

[0837] **162-1**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,64 (s, 1H), 7,42 (q, J = 8,0, 7,6 Гц, 1H), 6,94 (q, J = 9,7 Гц, 2H), 5,19 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 5,07 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,78 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,49 – 4,26 (m, 1H), 3,98 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,24 – 3,07 (m, 1H), 2,24 – 1,41 (m, 6H).

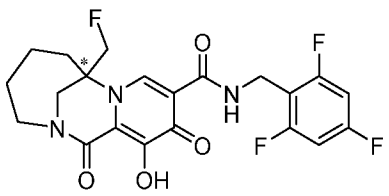
[0838] **162-2**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,64 (s, 1H), 7,42 (q, J = 8,0, 7,6 Гц, 1H), 6,94 (q, J = 9,7 Гц, 2H), 5,19 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 5,07 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,91 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,78 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,38(m, 1H), 3,98 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,17(m, 1H), 2,01 – 1,6(m, 6H).

Пример 160: Получение (7S)-N-(2,4,6-трифторбензил)-7-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (7R)-N-(2,4,6-трифторбензил)-7-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-

диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (163-1 и 163-2):



163-1



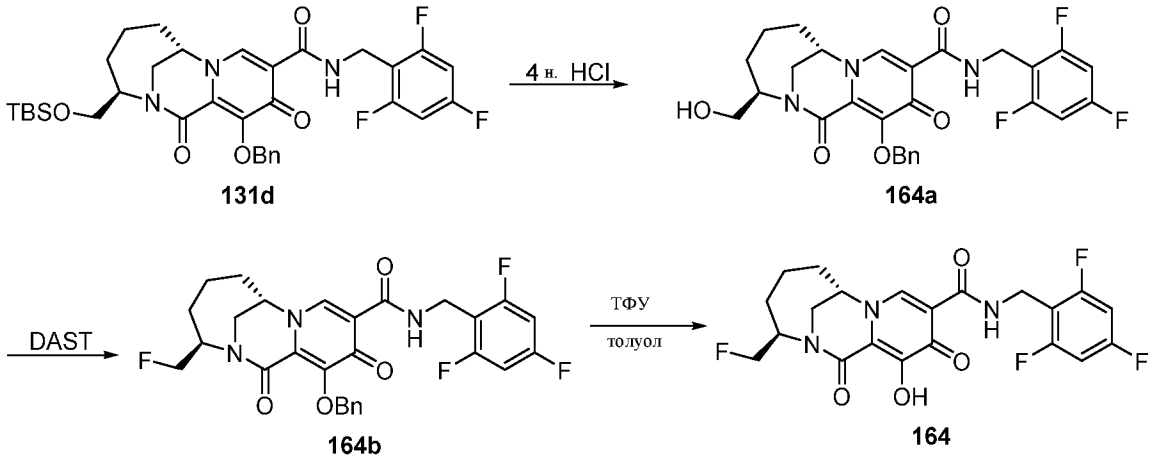
163-2

[0839] Указанные в заголовке соединения получали аналогично соединениям **162-1** и **162-2** с использованием метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 454,1 $[M+H]^+$.

[0840] **163-1**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,64 (s, 2H), 6,91 (t, J = 8,5 Гц, 4H), 5,21 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 5,09 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 4,69 (s, 4H), 4,40 (dt, J = 13,4, 6,7 Гц, 2H), 4,00 (d, J = 14,6 Гц, 2H), 3,80 (d, J = 14,6 Гц, 2H), 3,31 (s, 4H), 3,20 (dd, J = 13,2, 6,5 Гц, 2H), 2,08 – 1,77 (m, 7H), 1,54 (td, J = 17,4, 16,8, 9,5 Гц, 2H).

[0841] **163-2**: ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,64 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 9,0, 7,9 Гц, 3H), 5,21 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 5,09 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,69 (s, 4H), 4,40 (dt, J = 13,4, 6,6 Гц, 2H), 4,00 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 3,20 (dd, J = 13,2, 6,4 Гц, 2H), 3,08 (s, 0H), 2,09 – 1,79 (m, 6H), 1,61 – 1,46 (m, 2H).

Пример 161: Получение (3R,7S)-3-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (164):

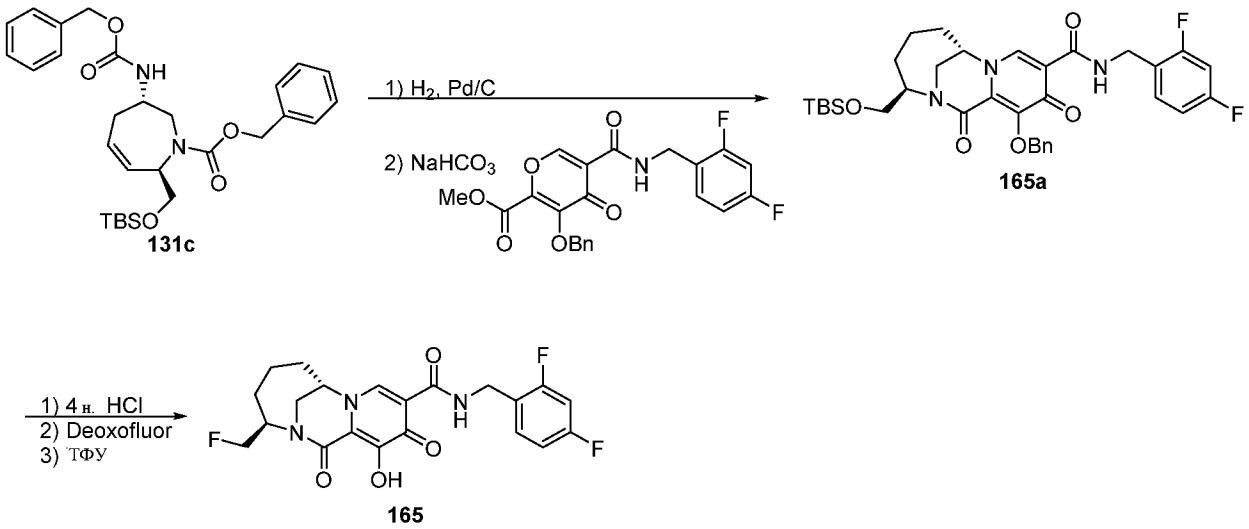


[0842] (1S,10R)-6-бензилокси-10-(гидроксиметил)-5,8-диоксо-N- [(2,4,6-трифторфенил)метил]-2,9-диазатрицикло [7.4.1.02,7]тетрадека-3,6-диен-4-карбоксамид (**164a**) получали из (*3R,7S*)-12-(бензилокси)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**131d**, 40,6 мг, 61,9 мкмоль), как описано на первой стадии синтеза (3R,7S)-12-(бензилокси)-3-(дифторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4-диазонин-10-карбоксамида (**131e**).

[0843] Раствор (1S,10R)-6-бензилокси-10-(гидроксиметил)-5,8-диоксо-N- [(2,4,6-трифторфенил)метил]-2,9-диазатрицикло [7.4.1.02,7]тетрадека-3,6-диен-4-карбоксамида (**164a**, 61,9 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при 0 °C, при этом добавляли (диэтиламино)серы трифторид (DAST, 2 капли). Через 30 мин реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Через ~18 ч реакционную смесь перемешивали при 0 °C и добавляли насыщенный бикарбонат натрия (5 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (2 x 10 мл). Объединенные экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением неочищенного (3R,7S)-12-(бензилокси)-3-(фторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**164b**). МС (*m/z*) 544,20 $[M+H]^+$.

[0844] Неочищенный (3R,7S)-12-(бензилокси)-3-(фторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**164b**) растворяли в толуоле (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл). Затем полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч и концентрировали, остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-70% ацетонитрилом в воде (0,1% трифторуксусная кислота) с получением указанного в заголовке соединения (**164**). МС (*m/z*) 454,17 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,35 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,84 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,73 – 4,51 (m, 5H), 4,51 – 4,41 (m, 1H), 3,77 (dt, J = 14,9, 2,7 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 15,0, 1,8 Гц, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,05 (dd, J = 14,6, 7,2 Гц, 1H), 1,92 – 1,70 (m, 2H), 1,55 (dt, J = 14,4, 11,5 Гц, 1H), 1,24 – 1,09 (m, 1H).

Пример 162: Получение (3R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (165):

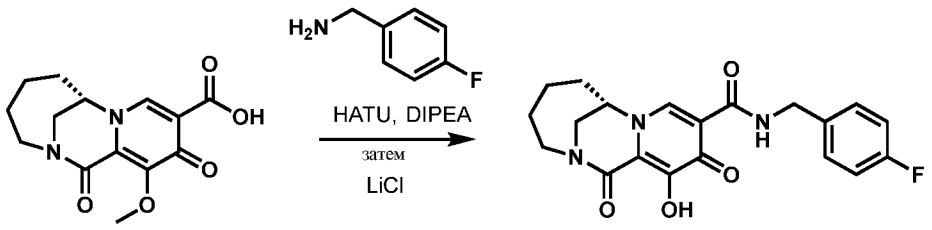


[0845] Указанное в заголовке соединение получали аналогично (3R,7S)-3-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**164**) с использованием

бензил-(*3S,7R*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**131c**) и метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата.

[0846] МС (*m/z*) 436,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,37 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,01 – 6,85 (m, 2H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,58 (m, 4H), 4,52 – 4,41 (m, 1H), 3,78 (dt, J = 15,0, 2,7 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 15,0, 1,8 Гц, 1H), 2,12 (dt, J = 15,5, 2,3 Гц, 1H), 2,05 (dd, J = 14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,92 – 1,69 (m, 2H), 1,56 (dt, J = 14,6, 11,6 Гц, 1H), 1,25 – 1,09 (m, 1H).

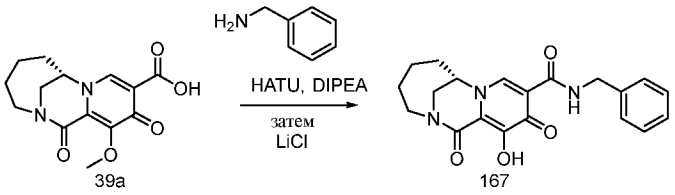
Пример 163: (7S)-N-(4-фторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (166):



[0847] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным (7S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**51**), за исключением использования (4-фторфенил)метанамина вместо (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина. МС (*m/z*) 386,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,46 (s, 1H), 7,39 – 7,22 (m, 2H), 7,09 – 6,94 (m, 2H), 4,69 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 4,34 (dt, *J* = 13,4, 8,2 Гц, 1H), 3,98 (d, *J* = 14,8 Гц, 1H), 3,74 (dd,

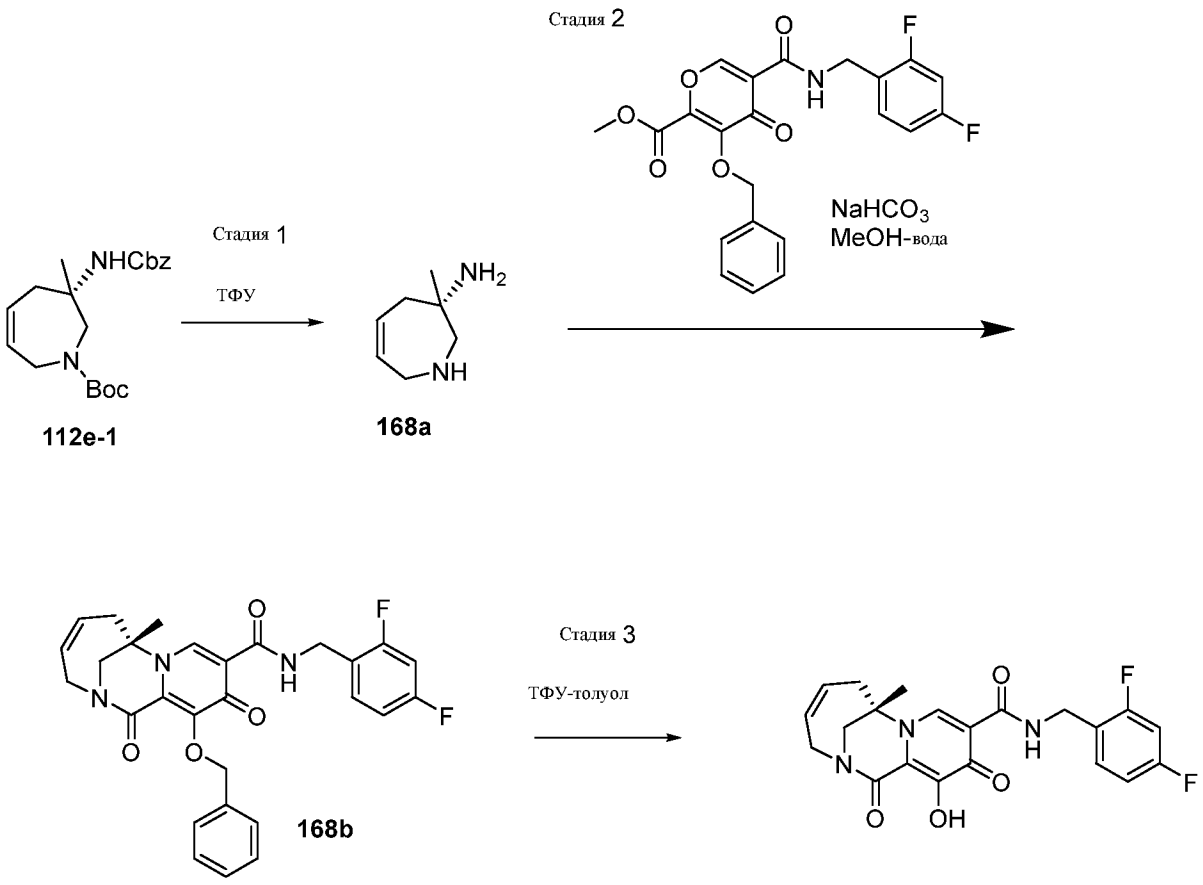
J = 14,7, 1,9 Гц, 1H), 3,66 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,21 (ddd, *J* = 13,3, 7,1, 3,0 Гц, 1H), 2,91 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,19 – 1,98 (m, 2H), 1,95 – 1,73 (m, 2H), 1,32 (q, *J* = 12,3 Гц, 1H).

Пример 164: (7S)-N-бензил-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (167):



[0848] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным (7S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду(**51**), за исключением использования бензиламина вместо (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина. МС (*m/z*) 368,2 $[M+H]^+$.

[0849] Пример 165: Получение (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (168):



Стадия 1. Синтез (S)-3-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-3-амина (**168a**):

[0850] Трет-бутил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (**112e-1**) (1000 мг, 2,77 моль) растворяли в ТФУ (2 мл) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали в герметизирующей пробирке при 100 °C в течение 2 часов. Полученную реакционную смесь концентрировали досуха. Затем получали продукт в виде соли ТФУ, которую непосредственно использовали на следующей стадии. МС (*m/z*) 127,18 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-7-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**168b**):

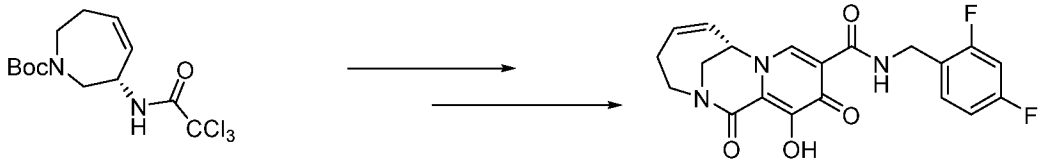
[0851] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-

метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамиду (**28a**), за исключением использования бис-соли ТФУ и (S)-3-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-3-амина (**168a**) вместо 1,4-оксазепан-6-амина. МС (*m/z*) 506,20 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Синтез (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**168**):

[0852] Указанное в заголовке соединение получали аналогично (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамиду (**28**) с использованием (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-7-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**168b**) вместо (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (**28a**). МС (*m/z*) 416,18 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,57 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 7,06 – 6,87 (m, 2H), 5,82 – 5,60 (m, 1H), 5,18 – 4,99 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,00 – 3,63 (m, 4H), 2,76 – 2,45 (m, 2H), 1,79 (s, 3H).

Пример 166: Получение (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (169):

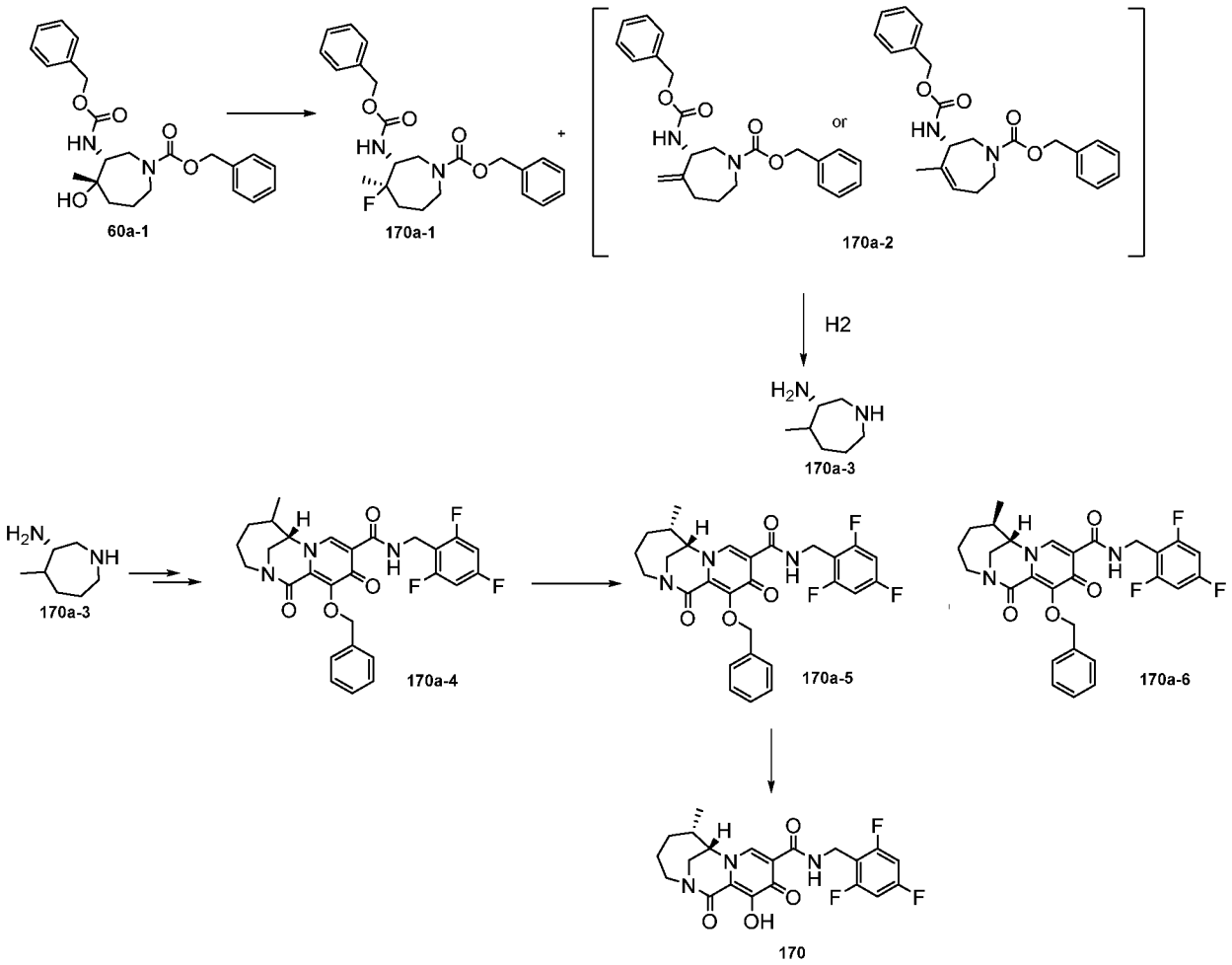


109a-2 169

[0853] Указанное в заголовке соединение получали аналогично (7R)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**84**) с использованием трет-бутил-(S)-3-(2,2,2-трихлорацетамидо)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**109a-2**) и метил-3-

(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо трет-бутил-(R)-3-(2,2,2-трихлорацетамидо)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**109a-1**) и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 402,34 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,36 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,5 Гц, 1H), 7,07 (tdd, J = 8,6, 2,6, 1,1 Гц, 1H), 5,80 (dddd, J = 10,6, 9,1, 4,0, 1,5 Гц, 1H), 5,60 (dt, J = 11,6, 2,7 Гц, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,21 (td, J = 12,2, 6,6 Гц, 1H), 4,09 (dd, J = 14,9, 2,6 Гц, 1H), 3,81 (dt, J = 15,0, 1,9 Гц, 1H), 3,31 (dd, J = 12,9, 8,4 Гц, 1H), 2,94 – (m, 2H), 2,30 (ddd, J = 15,7, 9,1, 6,5 Гц, 1H).

Пример 167: Получение (6S,7S)-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (170):



Синтез бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метиленазепан-1-карбоксилата и бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**170a-2**):

[0854] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-этил-4-фторазепан-1-карбоксилату (**105b-2**) в **Примере 102**, за исключением использования бензил-(3R,4S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-гидрокси-4-метилазепан-1-карбоксилата вместо бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-этил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата (**105a**). МС (m/z) 395,12 $[M+H]^+$.

Синтез (3S)-4-метилазепан-3-амина (**170a-3**):

[0855] Бензил-(S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-метиленазепан-1-карбоксилат (**170a-2,** 150 мг, 0,38 ммоль) растворяли в 20 мл абсолютного этанола и барботировали в атмосфере аргона. Добавляли гидроксид палладия на углероде (53,4 мг, 0,076 ммоль, 20% масс. Pd) и смесь барботировали в атмосфере водорода (1 атм, баллон). Смесь энергично перемешивали в течение ночи и барботировали в атмосфере аргона. Его фильтровали через слой Celite®. Целит® промывали абсолютным этанолом и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 128,23 [M+H]+.

Синтез (6S,7S)-12-(бензилокси)-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (170a-5) и (6R,7S)-12-(бензилокси)-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**170a-6**):

[0856] Соединения (7S)-12-(бензилокси)-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**170a-4**) получали способом, аналогичным (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамиду (**28a**) в Примере 25, используя (3S)-4-метилазепан-3-амин (**170a-3**) и метил-3-бензилокси-4-оксо-5- [(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиран-2-карбоксилат вместо 1,4-оксазепан-6-амина и метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. MS (*m/z*): 526,21 $[M+H]^+$.

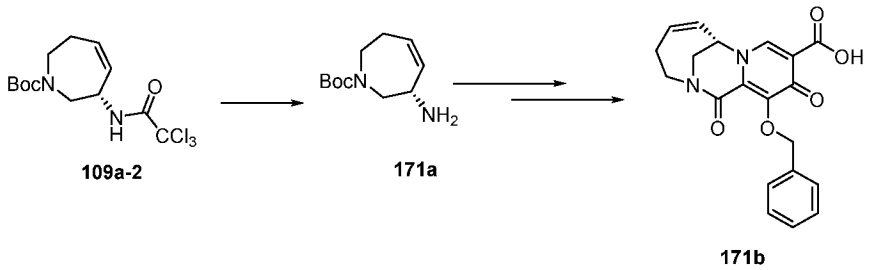
[0857] Смесь разделяли с помощью хроматографии на силикагеле с получением (6S,7S)-12-(бензилокси)-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-

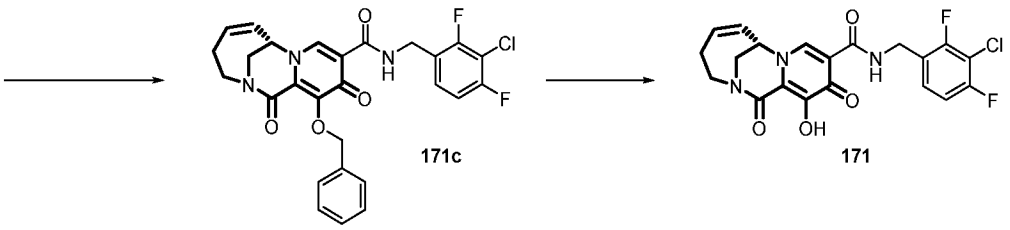
гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**170a-5**). MS (*m/z*): 526,13 и (6R,7S)-12-(бензилокси)-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**170a-6**). MS (*m/z*): 526,25 Стереоцентр на положении метила был назначен произвольно.

Синтез (6S,7S)-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**170**):

[0858] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо [1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамиду (**28**) с использованием (6S,7S)-12-(бензилокси)-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (170a-5) вместо (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (**28a**). МС (*m/z*) 436,23 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,42 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,28-7,15 (m, 2H), 4,64-4,49 (m, 2H), 4,36 (q, J = 2,5 Гц, 1H), 4,13 (dd, J = 13,1, 6,7 Гц, 1H), 3,80 (dd, J = 14,9, 2,2 Гц, 1H), 3,74 (dd, J = 14,8, 2,1 Гц, 1H), 3,03 (dt, J = 12,7, 5,9 Гц, 1H), 1,90 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 1,90-1,74 (m, 1H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 1H), 1,12 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 168: Синтез (7S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (171):





[0859] **171a** получали способом, аналогичным трет-бутил-(R)-3-амино-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилату (109b-1), используя трет-бутил-(S)-3-(2,2,2-трихлорацетамидо)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (**109a-2**) вместо трет-бутил-(R)-3-(2,2,2-трихлорацетамидо)-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**109a-1**). MS (*m/z*): 213,183 [M+H]+.

Синтез (7S)-12-(бензилокси)-1,11-диоксо-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоновой кислоты (**171b**):

[0860] Получали аналогично 11-(бензилокси)-1,10-диоксо-1,3,4,5,6,10-гексагидро-2,6-этанопиридо[1,2-a][1,4]диазоцин-9-карбоновой кислоте (**23c**) с использованием трет-бутил-(S)-3-амино-2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**171a**) вместо трет-бутил-4-аминоазепан-1-карбоксилата. MS (*m/z*): 367,100 [M+H]+.

Синтез (7S)-12-(бензилокси)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-1,11-диоксо-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**171c**):

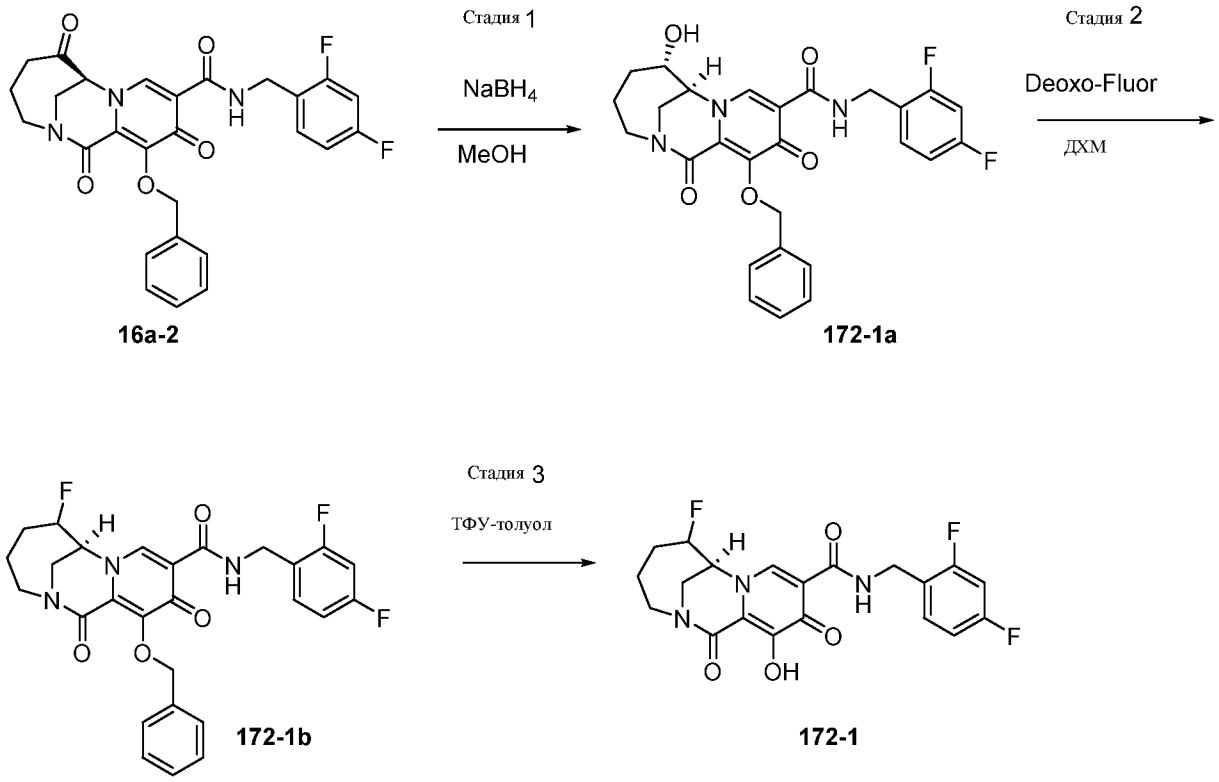
[0861] (7S)-12-(бензилокси)-1,11-диоксо-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоновую кислоту (**171b**) (75 мг, 0,205 ммоль) растворяли в ДМФА (2,0 мл) при комнатной температуре, добавляли (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамин (72,7 мг, 0,41 ммоль), затем HATU (117 мг, 0,307 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (212 мг, 1,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, насыщенным хлоридом аммония, солевым раствором, сушили над

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением светлого желтоватого масла, используемого непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. H^+ для $C_{27}H_{22}ClF_2N_3O_4$, теор.: 525,13; найдено: 526,09

Синтез (7S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**171**):

[0862] (1S)-6-бензилокси-N-[(3-хлор-2,4-дифторфенил)метил]-5,8-диоксо-2,9-диазатрицикло [7.4.1.02,7]тетрадека-3,6,12-триен-4-карбоксамид с предыдущей стадии обрабатывали смесью толуола (1,0 мл) и ТФУ (1,0 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в ДМФА, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. ЖХМС-ИЭР+ (m/z): расч. H^+ для $C_{20}H_{16}ClF_2N_3O_4$, теор.: 435,08; найдено: 435,99. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 10,41 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,40 (td, J = 8,4, 6,2 Гц, 1H), 7,30 (td, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 5,88 – 5,71 (m, 1H), 5,60 (dq, J = 11,7, 2,7 Гц, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,61 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,21 (td, J = 12,2, 6,6 Гц, 1H), 4,10 (dd, J = 14,9, 2,5 Гц, 1H), 3,81 (dt, J = 15,4, 1,9 Гц, 2H), 3,31 (dd, J = 12,9, 8,4 Гц, 1H), 2,92 – 2,78 (m, 1H), 2,30 (ddd, J = 15,7, 9,0, 6,5 Гц, 1H).

Пример 169-1: Получение (6R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (172-1):



Стадия 1: Синтез (6S,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида **(172-1a)**:

[0863] (1S)-6-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-5,8,13-триоксо-2,9-диазатрицикло[7.4.1.02,7]тетрадека-3,6-диен-4-карбоксамид (**16a-2**) (60,0 мг, 0,118 ммоль) в безводном MeOH (3,0 мл) обрабатывали боргидридом натрия (8,95 мг, 0,236 ммоль) при 0 °C в течение 10 мин. Реакцию гасили по каплям насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагировали EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта. MS (*m/z*): 510,18 $[M+H]^+$.

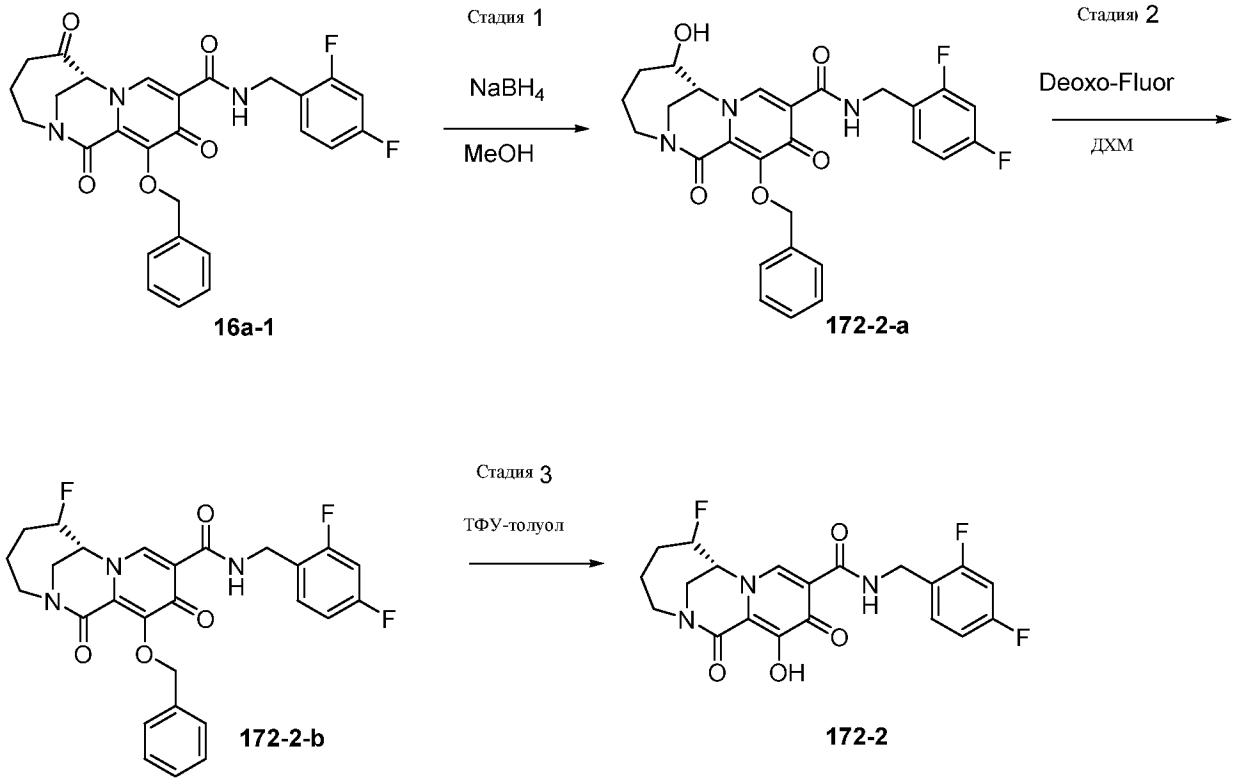
Стадия 2: синтез (6R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**172-1b**):

[0864] (6S,7S)-12-(Бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**172-1a**) (50,0 мг, 0,098 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) охлаждали до 0 °C и обрабатывали Deoxo-Fluor (86,8 мг, 0,393 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры при таянии льда в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали обратно до 0 °C и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Экстрагировали EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, использовали непосредственно на следующей стадии. МС (*m/z*) 512,24 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез (6R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**172-1**):

[0865] (6R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**172-1b**) (50 мг, 0,098 ммоль) обрабатывали смесью ТФУ (0,3 мл) и толуола (0,3 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в ДМФА, фильтровали и очищали с помощью системы для ВЭЖХ Gilson (Gemini, 5 - 100% ACN/H_2O + 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения после лиофилизации. МС (*m/z*) 422,27 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,33 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,6, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,13 – 6,98 (m, 1H), 5,12 -4,89 (m, 2H), 4,56 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,13 (dt, J = 13,0, 8,0 Гц, 1H), 3,92 – 3,84 (m, 2H), 3,13 (ddd, J = 13,1, 7,1, 2,9 Гц, 1H), 2,09 (dtd, J = 34,8, 19,6, 17,3, 7,8 Гц, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 1H), 1,40 (dt, J = 40,8, 13,6 Гц, 1H).

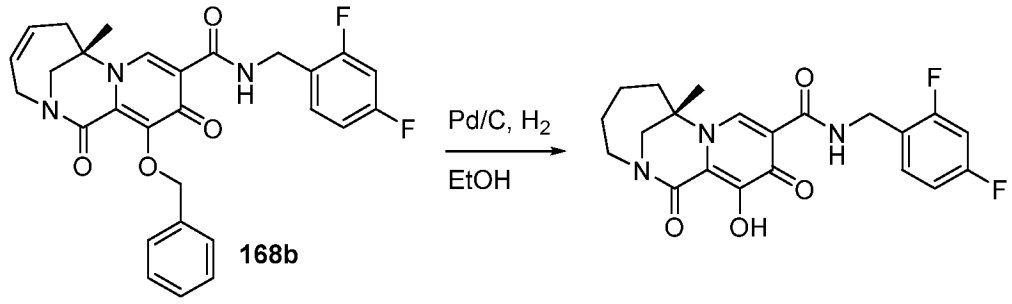
Пример 169-2: Получение (7R)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (172-2):



[0866] Указанное в заголовке соединение получали аналогично (6R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**172-1**), за исключением применения (1R)-6-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-5,8,13-триоксо-2,9-диазатрицикло[7.4.1.02,7]тетрадека-3,6-диен-4-карбоксамида (**16a-1**) вместо (1R)-6-бензилокси-N- [(2,4-дифторфенил)метил]-5,8,13-триоксо-2,9-диазатрицикло [7.4.1.02,7]тетрадека-3,6-диен-4-карбоксамида (**16a-2**). МС (m/z) 422,10 $[M+H]^+$. ^{1}НЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,61 (s, 1H), 10,33 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,7, 6,6 Гц, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,5 Гц, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 5,30 – 4,84 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,13 (dt, J = 15,6, 7,9 Гц, 1H), 3,90 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 15,0,

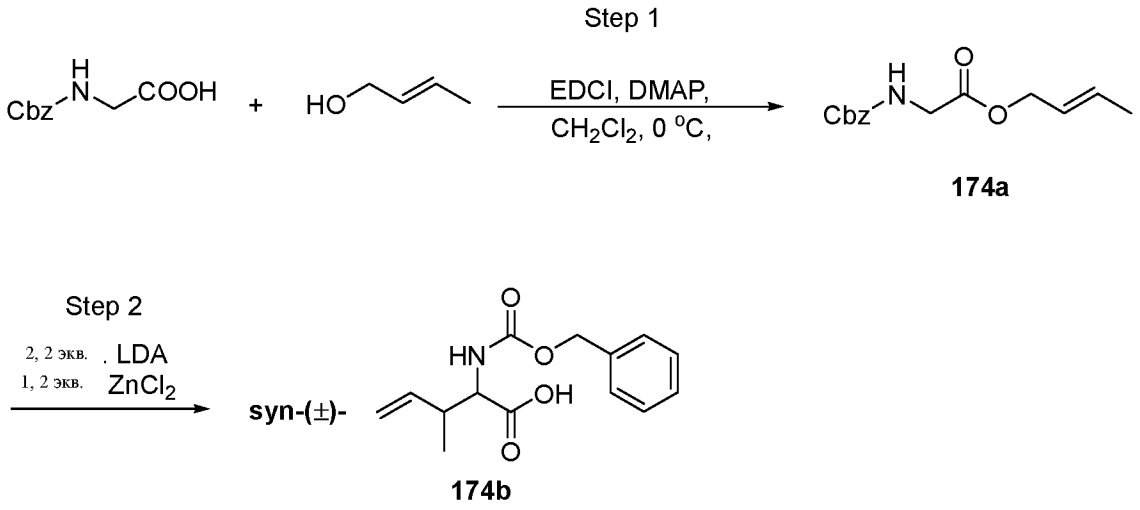
2,0 Гц, 1H), 3,13 (ddd, J = 13,2, 7,1, 2,8 Гц, 1H), 2,20 – 1,96 (m, 2H), 1,75 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 1,40 (ddd, J = 41,0, 15,8, 11,2 Гц, 1H).

Пример 170: Получение (7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-7-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (173):



[0867] (7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-7-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (50 мг, 0,1 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). Добавляли Pd/C (10%) (5 мг). Применяли гидрогенолиз с помощью водородного баллона. Реакция была завершена через 3 часа. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью Gilson HPLC (Gemini, 5 - 100% ACN/H_2O + 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения после лиофилизации. МС (*m/z*) 418,29 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,59 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,5, 6,4 Гц, 1H), 7,05 – 6,84 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,39 (dt, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 3,92 – 3,51 (m, 2H), 3,18 (dt, J = 13,1, 6,4 Гц, 1H), 2,08 (ddd, J = 15,4, 10,3, 2,4 Гц, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 4H), 1,73 (s, 3H), 1,62 – 1,37 (m, 1H).

Пример 171: Синтез (*3S,6R,7S*)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (174):



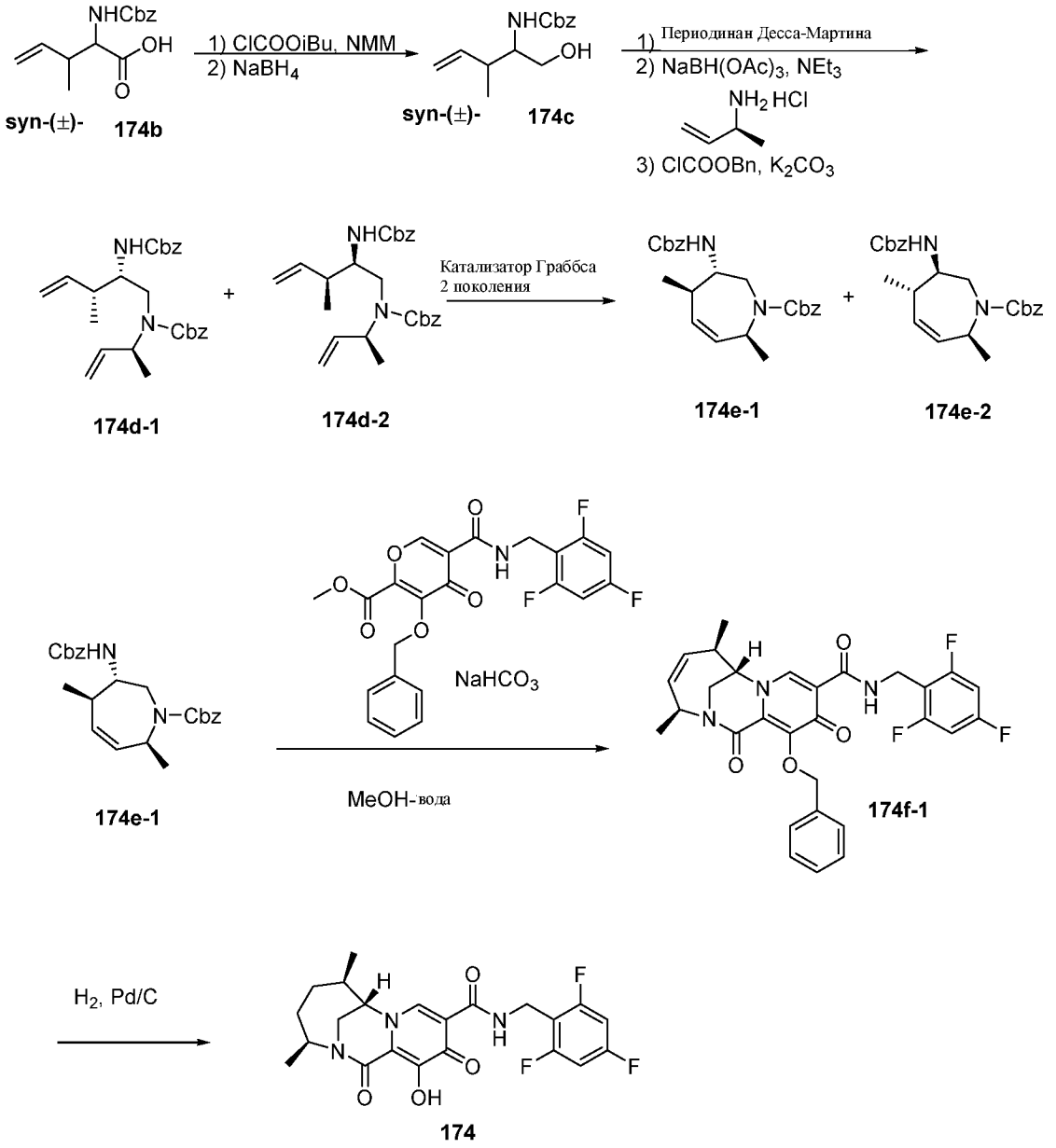
Стадия 1. Синтез (E)-бут-2-ен-1-ил-((бензилокси)карбонил)глицината (**174a**):

[0868] К раствору ((бензилокси)карбонил)глицина (120,0 г, 574 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1200 мл) добавляли (E)-бут-2-ен-1-ол (49,7 г, 689 ммоль, 1,2 экв.) и DMAP (14,1 г, 115 ммоль, 0,2 экв.). Смесь охлаждали до 0 °C и по частям добавляли EDC.HCl (164,9 г, 860 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. ВЭЖХ показала завершение. Добавляли воду (1200 мл) и разделяли фазы. Органическую фазу промывали водой (500 мл×2). Сушили над Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью ПЭ: EA = 5: 1) с получением соединения **174a** (140 г, 93%, содержит EtOAc) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36-7,28 (m, 5H), 5,86-5,77 (m, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 5,44 (s, 1 H), 5,13 (s, 2H), 4,73 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,98 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 1,74 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

Синтез син-(±)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-еновой кислоты (**177b**):

[0869] К раствору диизопропиламина (161,4 г, 1,60 моль, 3,0 экв.) в ТГФ (1500 мл) при -20 °C добавляли *n*-BuLi (2,4 M, 552 мл, 1,32 моль, 2,5 экв.) по каплям в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при -20 °C в течение 30 мин. Затем охлаждали до -78 °C и по каплям

добавляли раствор (E)-бут-2-ен-1-ил-((бензилокси)карбонил)глицината (**174a**) (140,0 г, 0,53 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (382 мл) при -78 °C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °C. $ZnCl_2$ (1 М в ТГФ, 600 мл, 0,60 моль, 1,13 экв.) добавляли по каплям при -78 °C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3-4 часов. Корректировали pH до значений pH = 4 - 5 с помощью 1 н.HCl при 0 °C. Экстрагируют МТБЭ (750 мл×2). Большую часть ТГФ удаляли под вакуумом. Органические вещества промывали 2 н. NaOH (500 мл×2). Водную фазу доводили до pH = 4-5 с помощью 1 н. HCl при 0 °C. Экстрагировали МТБЭ (750 мл×2). Сушили над Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта (70 г), который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюировали с помощью ПЭ: ЭА = 1: 1) с получением соединения **174b**. Перекристаллизация из Et_2O (160 мл) и гексана (320 мл) позволила получить **174b**. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,64 (br, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 5H), 5,82 - 5,72 (m, 1H), 5,07 – 4,99 (m, 4H), 4,05 – 4,01 (m, 1H), 2,64 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 0,99 (d, J = 6,8 Гц, 3H). MS (*m/z*): 264,10 $[M+H]^+$.



Синтез син-(±)-бензил-(1-гидрокси-3-метилпент-4-ен-2-ил)карбамата (**174c**):

[0870] Раствор син-(±)-2-(бензилоксикарбониламино)-3-метилпент-4-еновой кислоты (**177b**) (2000,1 мг, 7,60 ммоль) и 4-метилморфолина (1 мл, 9,20 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) перемешивали на ледяной солевой бане, при этом добавляли изобутилхлорформиат (1,2 мл, 9,10 ммоль) по каплям. Через 30 мин реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали тетрагидрофураном (10 мл). Фильтрат перемешивали в бане со льдом и солью, при этом по каплям добавляли раствор боргидрида натрия (441 мг, 11,7 ммоль) в воде (4 мл). Реакционную смесь дополнительно

разбавляли водой (16 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным хлоридом аммония (50 мл) и водой (50 мл), после чего проводили экстракцию этилацетатом (100 мл x 2). После того, как экстракты промывали солевым раствором (1 x 100 мл), органические фракции объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 15-55% этилацетат в гексане с получением указанного в заголовке соединения **174c**. МС (*м/з*) 249,81 $[M+H]^+$.

Синтез смеси бензил-((2S,3R)-2-((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил) ((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (174d-1) и бензил-((2R,3S)-2-((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**174d-2**):

[0871] Раствор син-(±)-бензил-(1-гидрокси-3-метилпент-4-ен-2-ил)карбамата (**174c**) (806,3 мг, 3,23 ммоль) в дихлорметане (37 мл) перемешивали при 0 °C в бане, при этом добавляли периодинан Десса-Мартина (1785,6 мг, 4,21 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь перемешивали при к.т. Через 1,5 ч добавляли дополнительное количество периодинана Десса-Мартина (3,45,7 мг, 0,815 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C и добавляли насыщенный бикарбонат натрия (100 мл). После того, как смесь переносили в разделительную воронку, добавляли 10% раствор тиосульфата натрия (1 x 100 мл) и этилацетат (100 мл) и две фракции разделяли. После того, как нижнюю водную фракцию экстрагировали этилацетатом (100 мл x 1), две полученные органические фракции промывали рассолом (70 мл x 1), объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали.

[0872] Суспензию остатка и (2S)-бут-3-ен-2-амина гидрохлорида (385,6 мг, 3,58 ммоль) в тетрагидрофуране (21 мл) перемешивали при комнатной температуре, при этом

добавляли триэтиламин (0,5 мл, 3,59 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (1156,7 мг, 5,46 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при кт в течение 22 ч. Реакционную смесь концентрировали, удаляя большую часть тетрагидрофурана, и разбавляли водой (~100 мл), после чего продукт экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). После того, как экстракты промывали водой (x 1), органические фракции объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением неочищенного амина.

[0873] Смесь неочищенного амина и карбоната калия (500,0 мг, 3,62 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (15 мл) перемешивали при 0 °C, при этом добавляли бензилхлорформиат (0,525 мл, 3,57 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение ~1 ч и затем при кт в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (100 мл x 2). После того, как экстракты промывали водой (150 мл x 1), объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% этилацетат в гексане с получением указанных в заголовке соединений **174d-1** и **174d-2** в виде смеси: МС (*m/z*) 437,26 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(*3S,4R,7S*) и (*3R,4S,7S*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**174e-1** и **174e-2**):

[0874] Раствор диастереомерной смеси реагента (**174d-1** и **174d-2**, 984,5 мг, 2,26 ммоль) и катализатора Граббса 2-го поколения (131,7 мг, 155 мкмоль) в толуоле (600 мл) продували газом аргона в течение 15 мин. Полученный раствор перемешивали при 80 °C на бане в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5-40% этилацетатом в гексане с получением указанных в заголовке соединений **174e-1 и 174e-2**,

соответственно. Соединение **174e-1**: МС (*m/z*) 409,20 $[M+H]^+$. Соединение **174e-2**: МС (*m/z*) 409,05 $[M+H]^+$.

Синтез (3S,6R,7S)-12-(бензилокси)-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**174f-1**):

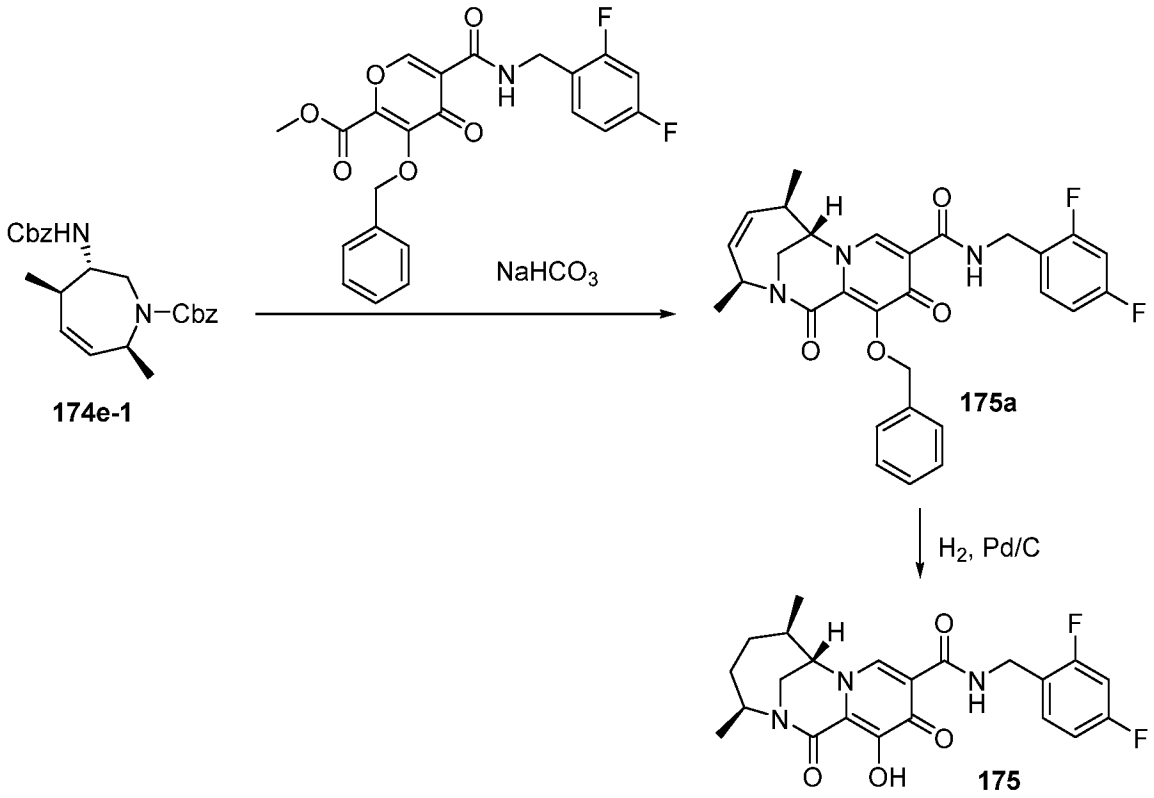
[0875] Бензил-(3S,4R,7S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (**174e-1**) (238,8 мг, 0,585 ммоль) растворяли в ТФУ (5 мл) и нагревали до 100 °C в герметично закрытом флаконе в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и совместно упаривали с толуолом один раз. Половину остатка смешивали с метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил) карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилатом (128.1 мг, 0.286 ммоль) и бикарбонатом натрия (138 мг, 1.64 ммоль) перед добавлением метанола (5 мл) и воды (5 мл). Полученную смесь нагревали при 50 °C. Через 2,5 ч добавляли дополнительный метанол (10 мл) и дихлорметан (15 мл) и полученную суспензию перемешивали в бане с температурой 50 °C. Через 22 ч реакционную смесь концентрировали для удаления большей части органических растворителей и остаток растворяли в дихлорметане (25 мл) и воде (25 мл). После разделения двух фракций водную фракцию экстрагировали дихлорметаном (25 мл x 1) и объединенные два органических экстракта сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения 7: МС (*m/z*) 538,16 $[M+H]^+$.

Синтез (3S,6R,7S)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**174**):

[0876] В колбу, содержащую (3S,6R,7S)-12-(бензилокси)-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-

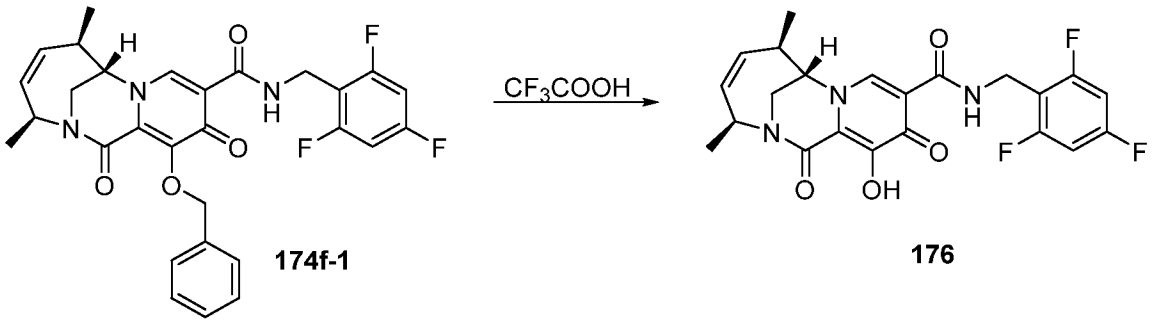
карбоксамид (15,1 мг, 28,1 мкмоль) и 10% Pd в C (4,8 мг), добавляли этанол (3 мл) и полученную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в ДМФА, фильтровали через мембранный фильтр и фильтрат вводили в колонку препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 5um C18 110A, колонка LC 100 x 30 мм), элюируя 10-70% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 25 мин. Фракцию, содержащую продукт, сублимировали с получением указанного в заголовке соединения **174**: МС (*m/z*) 450,23 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,39 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,50 (dp, J = 10,2, 6,7 Гц, 1H), 4,17 (q, J = 2,0 Гц, 1H), 3,57 (d, J = 1,9 Гц, 2H), 2,18 (p, J = 3,8 Гц, 1H), 1,85 (dt, J = 14,4, 7,1 Гц, 1H), 1,61 – 1,45 (m, 2H), 1,31 (ddd, J = 15,2, 11,2, 3,4 Гц, 1H), 1,21 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,12 (d, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 172: Синтез (3S,6R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (175):



[0877] Указанное в заголовке соединение получали аналогично соединению **174f-1**, за исключением использования метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо использования метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 432,24 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,43 (q, J = 9,1, 8,5 Гц, 1H), 7,04 – 6,87 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 4,57 – 4,45 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,60 (d, J = 1,9 Гц, 2H), 2,22 (dt, J = 7,8, 3,9 Гц, 1H), 1,88 (dt, J = 14,5, 7,1 Гц, 1H), 1,67 – 1,46 (m, 2H), 1,35 (ddd, J = 15,4, 11,5, 3,1 Гц, 1H), 1,25 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,16 (d, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 173: (3S,6R,7S)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (176):

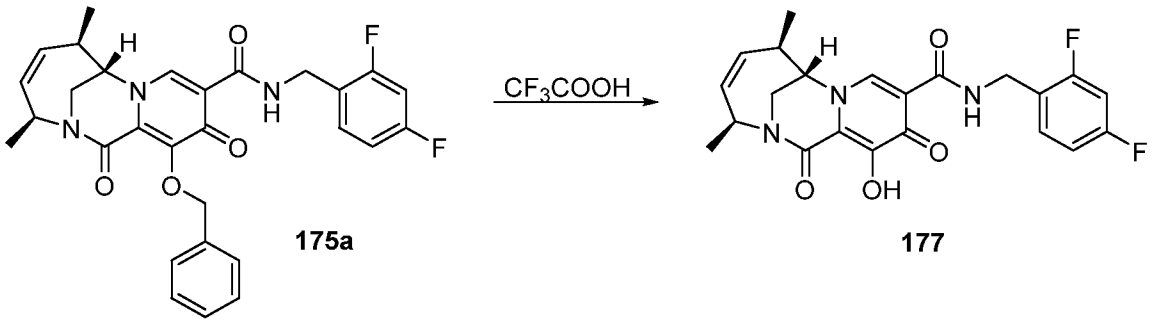


174f-1

176

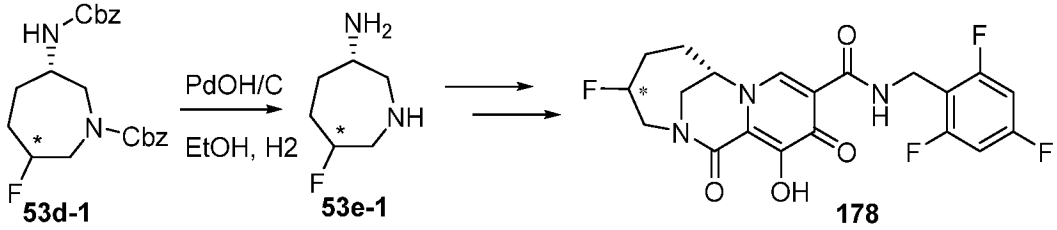
[0878] К раствору (3S,6R,7S)-12-(бензилокси)-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**174f-1**) (7, 14,2 мг, 26,4 мкмоль) в толуоле (0,5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в ДМФА, фильтровали через мембранный фильтр. Фильтрат вводили в колонку для препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 5um C18 110A, колонка LC 100 x 30 мм), элюируя 10-70% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 25 мин. Фракцию, содержащую продукт, сублимировали с получением указанного в заголовке соединения **176**: МС (*m/z*) 448,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,84 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,45 – 5,31 (m, 2H), 5,28 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 4,26 – 4,12 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 14,3, 2,8 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 2,75 – 2,57 (m, 1H), 1,30 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,18 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 174: Синтез (3S,6R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (177):



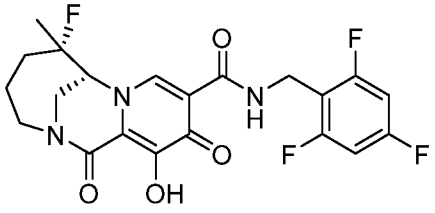
[0879] К раствору (1S,10S,13R)-6-бензилокси-N- [(2,4-дифторфенил)метил]-10,13-диметил-5,8-диоксо-2,9-диазатрицикло [7.4.1.02,7]тетрадека-3,6,11-триен-4-карбоксамида (**175a**, 13,1 мг, 25 мкмоль) в толуоле (0,5 мл) добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в ДМФА, фильтровали через мембранный фильтр до того, как фильтрат вводили на препаративную ВЭЖХ (колонка, Gemini 5um C18 110A, колонка ЖХ 100 x 30 мм), элюируя 10-70% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 25 мин.) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения **177**. МС (*m/z*) 430,22 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,32 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,41 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 7,03 – 6,85 (m, 2H), 5,47 – 5,32 (m, 2H), 5,32 – 5,23 (m, 1H), 4,58 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 4,22 (dd, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 3,89 (dd, J = 14,3, 2,8 Гц, 1H), 3,55 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 2,68 (s, 1H), 1,30 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,19 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 175: Получение (7S)-4-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (178):



[0880] Указанные в заголовке соединения получали аналогично (*4R,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду и (*4S,7S*)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду **53-1** с использованием метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 440,30 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (s, 1H), 6,91 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 5,23 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 5,11 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 4,69 (s, 3H), 4,05 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,49 (dd, J = 21,7, 15,2 Гц, 1H), 2,46 (t, J = 14,7 Гц, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,04 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 1,53 (dd, J = 31,1, 16,5 Гц, 1H).

Пример 176: Получение (6S,7R)-6-фтор-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (179):

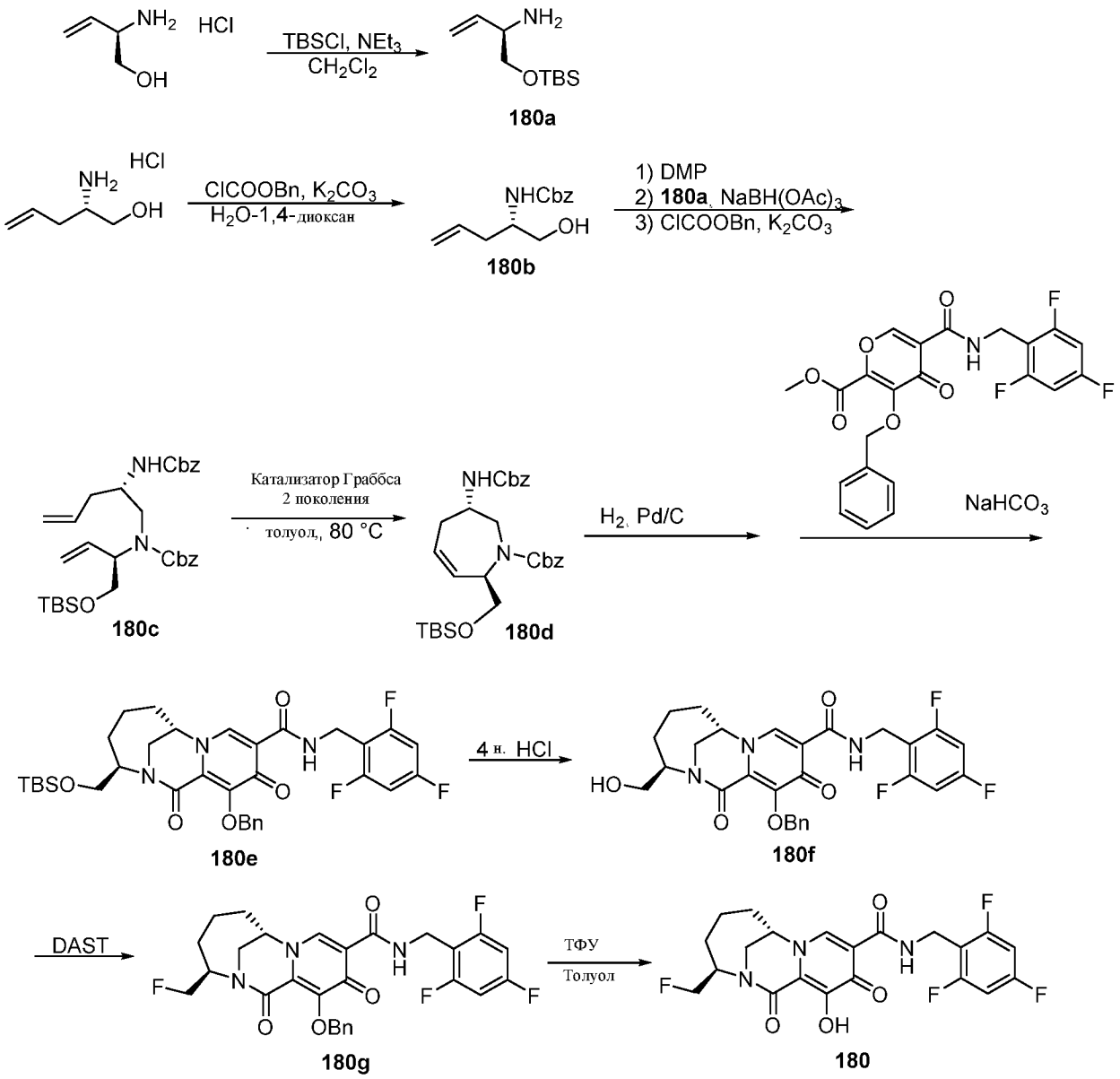


179

[0881] Получали аналогично (6S,7R)-N-(2,4-дифторбензил)-6-фтор-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-

карбоксамиду (**60-1**) в Примере **57a** с применением метил-3-бензилокси-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-бензилокси-5-[(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-4-оксопиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 454,10 $[M+H]^+$. ^{1}НЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 10,64 (s, 1H), 10,35 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,41 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,57 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,18 (dt, J = 13,3, 8,4 Гц, 1H), 3,94 (ddd, J = 15,5, 6,3, 3,0 Гц, 1H), 3,74 (d, J = 15,5 Гц, 3H), 3,10 (dd, J = 13,0, 7,3 Гц, 1H), 1,90 (q, J = 7,7 Гц, 1H), 1,80 (td, J = 13,4, 7,6 Гц, 2H), 1,62 (d, J = 23,8 Гц, 3H), 1,45 – 1,32 (m, 1H).

Пример 177: (3R,7S)-3-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (180):



Синтез (*R*)-1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-амина (**180a**):

[0882] Суспензию (*2R)*-2-аминобут-3-ен-1-ола гидрохлорида (1010,4 мг, 8,176 ммоль) и триэтиламина (3,5 мл, 25,11 ммоль) в дихлорметане (12 мл) перемешивали при 0 °C на бане, при этом добавляли *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (1,35 г, 8,957 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при к.т. Через 23 ч реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). После того, как водную фракцию экстрагировали дихлорметаном (2 x 30 мл), органические фракции промывали солевым раствором (30 мл x 1), объединяли,

сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Полученную смесь растворяли в этиловом эфире, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, защищенного TBS: МС (*m/z*) 202,01 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(*S*)-(1-гидроксипент-4-ен-2-ил)карбамата (**180B**):

[0883] Раствор (*2S)*-2-амино-4-пентен-1-ола (2000 мг, 14,5 ммоль), карбоната калия (6030 мг, 43,6 ммоль) в воде (36 мл) и 1,4-диоксана (36 мл) перемешивали на бане при 0 °C, при этом добавляли бензилхлорформиат (2,6 мл, 17,52 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч и затем при кт в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (150 мл x 2). После того, как экстракты промывали водой (1 x 150 мл), органические фракции объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-70% этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 235,84 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-((*S*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пент-4-ен-1-ил)((*R*)-1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-ил)карбамата (**180c**):

[0884] Указанное в заголовке соединение синтезировали аналогичным образом, как и смесь бензил-((2S,3R)-2-(((бензилокси) карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил) карбамата (**174d-1**) и бензил-((2R,3S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил) карбамата (174d-2), за исключением использования (*R*)-1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-амина (**180a**) и бензил-(*S*)-(1-гидроксипент-4-ен-2-ил)карбамата (**180b**) вместо син-(±)-бензил-N-[1-(гидроксиметил)-2-метил-3-ен]карбамата (174c) и (2S)-бут-3-ен-2-амина гидрохлорида, соответственно. МС (*m/z*) 553,10 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(*3S,7R*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-азепин-1-карбоксилата (**180d**):

[0885] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным бензил-(*3S,4R,7S*) и (*3R,4S,7S*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-азепин-1-карбоксилату (**174e-1** и **174e-2**), за исключением использования бензил-((*S*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пент-4-ен-1-ил)((*R*)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-ил)карбамата (**180c**) вместо смеси бензил-((2S,3R)-2-(((бензилокси)карбонил) амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**174d-1**) и бензил-((2R,3S)-2-(бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**174d-2**). МС (*m/z*) 525,01 $[M+H]^+$.

Синтез (*3R,7S*)-12-(бензилокси)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3Н-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**180e**):

[0886] Смесь бензил-(*3S,7R*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси) метил)-2,3,4,7-тетрагидро-1Н-азепин-1-карбоксилата (**180d**) (719,7 мг, 1,37 ммоль) и 10% палладия на угле (140,9 мг) в этаноле (27 мл) и EtOAc (13,5 мл) перемешивали в атмосфере H_2. Через 3 ч реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этанолом и фильтрат концентрировали с получением диамина: МС (*m/z*) 259,24 $[M+H]^+$.

[0887] Треть вышеуказанного остатка смешивали с метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4Н-пиран-2-карбоксилатом (205,3 мг, 0,459 ммоль) и бикарбонатом натрия (90,2 мг, 1,07 ммоль), после чего добавляли метанол (5 мл) и воду (1 мл). Полученную смесь нагревали при 50 °С в течение 22 ч и при 60 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, удаляя большую часть растворителя, остаток

растворяли в этилацетате (25 мл) и воде (25 мл), и разделяли две фракции. После того, как водную фракцию экстрагировали этилацетатом (25 мл x 1), две органические фракции промывали солевым раствором (x 1), объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-15% метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения: МС (*m/z*) 656,63 $[M+H]^+$.

Синтез (3R,7S)-12-(бензилокси)-3-(гидроксиметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**180f**):

[0888] (*3R,7S*)-12-(бензилокси)-3-((((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (41,0 мг, 62,5 мкмоль) растворяли в 4 н. HCl в диоксане (3 мл) на бане при 0 °C и перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и остаток упаривали совместно с толуолом (x 1). Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-25% метанолом в дихлорметане с получением указанного в заголовке соединения: МС (*m/z*) 542,15 $[M+H]^+$.

[0889] Синтез (3R,7S)-3-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида(**180g**):

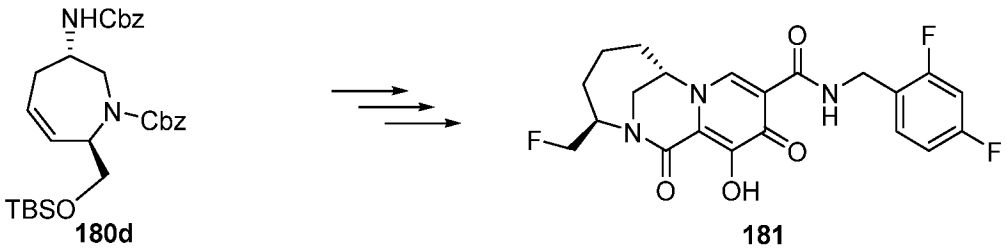
[0890] Раствор (3R,7S)-12-(бензилокси)-3-(гидроксиметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (180f, 30,5 мг, 56,3 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при 0 °C, при этом добавляли (диэтиламино)серы трифторид (DAST, 0,01 мл, 75,7 мкмоль). Через 30 мин реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Через ~18 ч добавляли дополнительное количество (диэтиламино)серы трифторида (DAST, 0,01 мл, 75,7 мкмоль)

при кт и перемешивали при кт в течение 6 ч. После этого реакционную смесь перемешивали при 0 °C, добавляли насыщенный бикарбонат натрия (15 мл), и продукт экстрагировали этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенные экстракты сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. МС (*m/z*) 544,15 $[M+H]^+$.

Синтез (3R,7S)-3-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**180**):

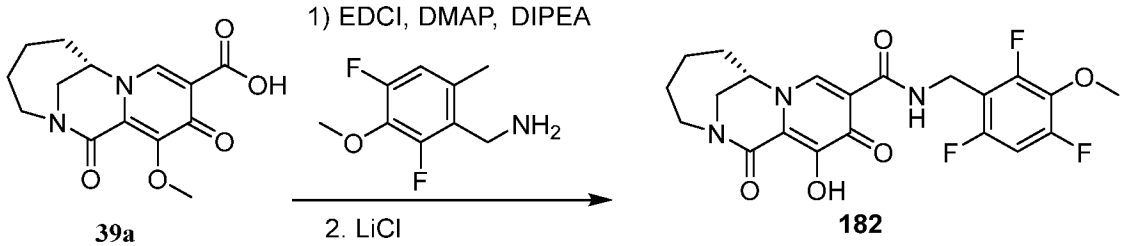
[0891] Неочищенный остаток с предыдущего этапа растворяли в толуоле (1 мл) и ТФУ (1 мл) и перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в ДМФА (1 мл), после чего фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 5um C18 110A, колонка LC 100 x 30 мм), элюируя градиентом 10-70% ацетонитрил (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 мин.). Очищенную фракцию лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения: МС (*m/z*) 454,17 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,35 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,84 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,73 – 4,51 (m, 5H), 4,51 – 4,41 (m, 1H), 3,77 (dt, J = 14,9, 2,7 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 15,0, 1,8 Гц, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,05 (dd, J = 14,6, 7,2 Гц, 1H), 1,92 – 1,70 (m, 2H), 1,55 (dt, J = 14,4, 11,5 Гц, 1H), 1,24 – 1,09 (m, 1H).

Пример 178: Синтез (3R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (181):



[0892] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным (3R,7S)-3-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**180**) с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 436,19 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,37 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,41 (td, J = 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,01 – 6,85 (m, 2H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,58 (m, 4H), 4,52 – 4,41 (m, 1H), 3,78 (dt, J = 15,0, 2,7 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 15,0, 1,8 Гц, 1H), 2,12 (dt, J = 15,5, 2,3 Гц, 1H), 2,05 (dd, J = 14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,92 – 1,69 (m, 2H), 1,56 (dt, J = 14,6, 11,6 Гц, 1H), 1,25 – 1,09 (m, 1H).

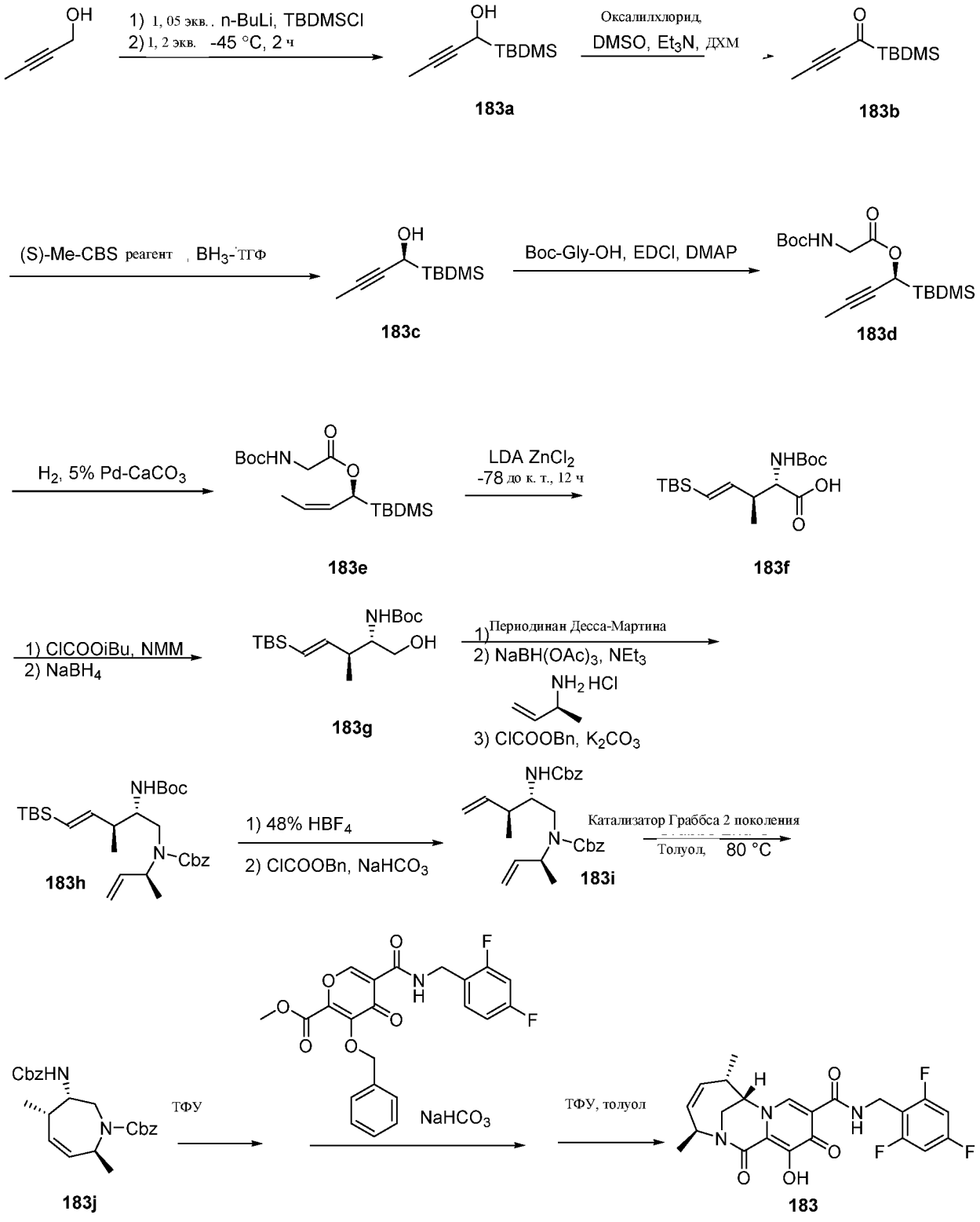
[0893] Пример 179: Получение (7S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (182):



[0894] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным (7S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**51**), за исключением того, что вместо HATU использовали EDCI, вместо TEA использовали DMAP и DIPEA, и вместо (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина использовали (2,4,6-трифтор-3-метоксифенил)метанамин. МС (*m/z*) 452,28 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,47 (s, 1H), 6,96 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,33 (dt, J = 14,9, 8,2 Гц, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,94

(s, 3H), 3,74 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,26 – 3,15 (m, 1H), 2,31 – 1,66 (m, 6H), 1,33 (t, J = 13,0 Гц, 1H).

Пример 180: Синтез (3S,6S,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (183):



Синтез 1-(трет-бутилдиметилсилил)бут-2-ин-1-ол (**183a**):

[0895] К раствору бут-2-ин-1-ола (125 г, 1,78 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (2270 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 892 мл, 2,23 моль, 1,25 экв.) при -78 °C по каплям в

атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °C в атмосфере аргона. К смеси добавляли раствор TBS-Cl (335,9 г, 2,23 моль, 1,25 экв.) в ТГФ (454 мл) при -78 °C по каплям. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч добавляли *n*-BuLi (998 мл, 2,5 М в гексане, 2,5 моль, 1,4 экв.) и реакционную смесь перемешивали при -45 °C в течение 3 ч. Затем реакцию гасили добавлением AcOH (856 г) в ТГФ (2,5 л) при -78 °C и затем добавляли воду (3,4 л). Смесь нагревали до комнатной температуры и экстрагировали МТБЭ (4 л×3). Органическую фазу промывали насыщенным водн. $NaHCO_3$ (2,2 л×4), солевым раствором (2,2 л), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения **183a**, которое непосредственно использовали на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,18 (q, *J* = 2,8 Гц, 1 H), 1,88 (d, *J* = 2,4 Гц, 3 H), 0,98 (s, 9H), 0,10 (s, 3 H), 0,07 (s, 3 H).

Синтез 1-(трет-бутилдиметилсилил)бут-2-ин-1-она (**183b**):

[0896] К перемешиваемому раствору оксалилхлорида (275,4 г, 2,17 моль, 2,0 экв.) в дихлорметане (4000 мл) добавляли диметилсульфоксид (339,0 г, 4,34 моль, 4,0 экв.) по каплям при −78 °C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч перед медленным добавлением 1-(трет-бутилдиметилсилил) бут-2-ин-1-ола (**183a**) (200,0 г, 1,08 моль, 1,0 экв., неочищенный) в дихлорметане (1000 мл). Смесь перемешивали в течение еще 1 ч до добавления триэтиламина (548,9 г, 5,42 моль, 5,0 экв.). Эту реакционную смесь перемешивали при −78 °C в течение 1 ч. ВЭЖХ показала завершение. Насыщенный водный раствор NH_4Cl (12,0 л) добавляли ниже 0 °C и нагревали до комнатной температуры. Органическую фазу разделяли и водную фазу экстрагировали ДХМ (4 л × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 л). Сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного остатка (200 г, неочищенный), который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюировали с

помощью ПЭ: ЭА = 50 :1) с получением продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,10 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,23 (s, 6H). МС (*m/z*) 183,20 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-1-(трет-бутилдиметилсилил)бут-2-ин-1-ола (**183c**):

[0897] Комплекс боран-тетрагидрофуран (1 М в ТГФ, 867 мл, 0,867 моль, 5,0 экв.) добавляли в реагент (*S*)-Me-CBS (1 М в PhMe, 347 мл, 0,347 моль, 2,0 экв.) по каплям при -78 °С в атмосфере Ar (г). Смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °С в атмосфере Ar (г). По каплям добавляли раствор 1-(трет-бутилдиметилсилил)бут-2-ин-1-она(**183b**) (50 г, QNMR, 64%, 0,175 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (900 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °С в атмосфере аргона. Добавляли метанол (850 мл) и раствор оставляли перемешиваться в течение дополнительных 30 мин при -78 °С. Разбавляли МТБЭ (2 л) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь промывали насыщенным $NaHCO_3$ (2 л×2), солевым раствором (2 л), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (элюировали с помощью ПЭ: ЭА = 50 :1) с получением продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,18 (q, *J* = 2,8 Гц, 1 H), 1,88 (d, *J* = 2,4 Гц, 3 H), 0,98 (s, 9H), 0,10 (s, 3 H), 0,08 (s, 3 H).

Синтез (S)-1-(трет-бутилдиметилсилил)бут-2-ин-1-ил (трет-бутоксикарбонил)глицината (**183d**):

[0898] К раствору (S)-1-(трет-бутилдиметилсилил) бут-2-ин-1-ола (**183c**) (31,0 г, 0,168 моль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (626 мл) добавляли N-Boc-глицин (87,8 г, 0,504 моль, 3,0 экв.), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида гидрохлорид (54,4 г, 0,284 моль, 1,7 экв.) и ДМАП (1,02 г, 8,35 ммоль, 0,05 экв.) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Затем концентрировали под вакуумом и разбавляли МТБЭ (300 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (300 мл). Отделяли и

промывали насыщенным водн. $NaHCO_3$ (500 мл) и солевым раствором (500 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4, концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта (75 г), который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюировали с помощью ПЭ: ЭА = 10 :1) с получением продукта. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,29-5,27 (m, 1H), 5,02 (brs, 1H), 3,94-3,91 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 2,4 Гц, 3 H), 1,45 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H). МС (*m/z*) 364,20 $[M+Na]^+$.

Синтез (S,Z)-1-(трет-бутилдиметилсилил)бут-2-ен-1-ил (трет-бутоксикарбонил)глицината (**183e**):

[0899] К раствору (S)-1-(трет-бутилдиметилсилил)бут-2-ин-1-ил-(трет-бутоксикарбонил)глицината (**183d**) (38 г, 0,11 моль) в EtOAc (286 мл) добавляли катализатор Линдлара (Pd/5% масс. на $CaCO_3$, 23,5 г), смесь перемешивали при комнатной температуре под H_2 (1 атм) в течение ночи. Суспензию фильтровали на прокладке целита и промывали ДХМ. Растворители удаляли под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюируя ПЭ: ЭА = 10: 1) с получением продукта. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,67 (d, *J* = 10,4 Гц, 1 H), 5,57-5,53 (m, 1H), 5,45-5,39 (m, 1 H), 5,02 (brs, 1H), 3,90 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 1,72 (dd, *J* = 6,8, 1,2 Гц, 3H), 1,46 (s, 9H), 0,94 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Синтез (2S,3S,E)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метилпент-4-еновой кислоты (**183f**):

[0900] К раствору диизопропиламина (46,3 г, 0,45 моль, 4,5 экв.) в ТГФ (700 мл) добавляли *n*-BuLi (2,4 М, 170 мл, 0,40 моль, 4,0 экв.) по каплям при -20 °С в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при -20 °С в течение 30 мин. Охлаждали смесь до -78 °С. Раствор (S,Z)-1-(трет-бутилдиметилсилил)бут-2-ен-1-ил (третбутоксикарбонил)глицината (**183e**) (35 г, 0,10 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (175 мл) добавляли по каплям при -78 °С. $ZnCl_2$ (1 М в

ТГФ, 122 мл, 0,12 моль, 1,13 экв.) добавляли по каплям при -78 °C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. ВЭЖХ показала завершение. Корректировали pH до значений pH = 4 - 5 с помощью 1 н.HCl при 0 °C. Экстрагируют МТБЭ (200 мл×2).Органические фазы промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, концентрировали с получением неочищенного продукта (25 г), который очищали с помощью колонки с силикагелем (элюировали с помощью ПЭ:ЭА = 10:1) с получением продукта. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,87 (dd, *J* = 18,4, 6,8 Гц, 1H), 5,77 (d, *J* = 18,4 Гц, 1H), 4,89 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,27-4,23 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H). МС (*m/z*) 344,20 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-((2S,3S,E)-5-(трет-бутилдиметилсилил)-1-гидрокси-3-метилпент-4-ен-2-ил)карбамата (**183g**):

[0901] Указанное в заголовке соединение получали аналогично син-(±)-бензил-(1-гидрокси-3-метилпент-4-ен-2-ил)карбамату (**174c**), за исключением использования (2S,3S,E)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метилпент-4-еновой кислоты (**183f**) вместо син-(±)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-еновой кислоты (**174b**). МС (*m/z*) 330,20 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-((2S,3S,E)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**183h):**

[0902] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным получению смеси бензил-((2S,3R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**173d-1**) и бензил-((2R,3S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**173d-2**), за исключением использования трет-бутил-((2S,3S,E)-5-(трет-

бутилдиметилсилил)-1-гидрокси-3-метилпент-4-ен-2-ил)карбамата (**183g**) вместо син-(±)-бензил-(1-гидрокси-3-метилпент-4-ен-2-ил)карбамата (**173c**). МС (*m/z*) 517,52 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-((2S,3S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**183i**):

[0903] К раствору бензил-((2S,3S,E)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-5-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**183h**) (933,2 мг, 1,81 ммоль) в 1,4-диоксане (15,5 мл) добавляли 48% водн. HBF_4 (19 мл, 145 ммоль) и полученную смесь перемешивали в бане с температурой 70 °C. Через 22 ч добавляли дополнительное количество 48% водн. HBF_4 (19 мл, 145 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70 °C в течение дополнительных 24 ч и охлаждали до к.т. Реакционную смесь переносили в большую колбу с использованием некоторого количества воды и нейтрализовали путем осторожного добавления твердого бикарбоната натрия (~23 г). К указанной реакционной смеси добавляли бензилхлорформиат (0,7 мл, 4,77 ммоль) при 0 °C и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли большим количеством воды (100 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (70 мл x 2). После того, как экстракты промывали водой (50 мл x 1), объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% этилацетатом в гексане с получением указанного в заголовке соединения: МС (*m/z*) 437,50 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(3S,4S,7S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**183j**):

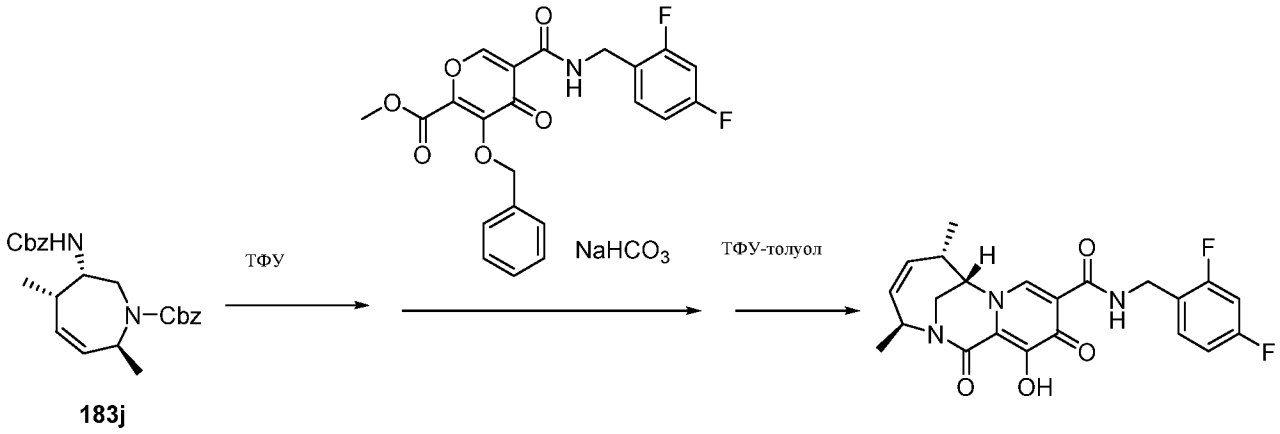
[0904] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным бензил-(*3S,4R,7S*) и (*3R,4S,7S*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилату (**174e-1** и **174e-2**), за исключением использования бензил-

(((2S,3S)-2-(((бензилокси)карбонил) амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**183i**) вместо смеси бензил-((2S,3R)-2-(((бензилокси)карбонил) амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)(S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**174d-1**) и бензил-((2R,3S)-2-(((бензилокси)карбонил) амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)(S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**174d-2**). МС (*m/z*) 409,20 $[M+H]^+$.

Синтез (3S,6S,7S)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**183**):

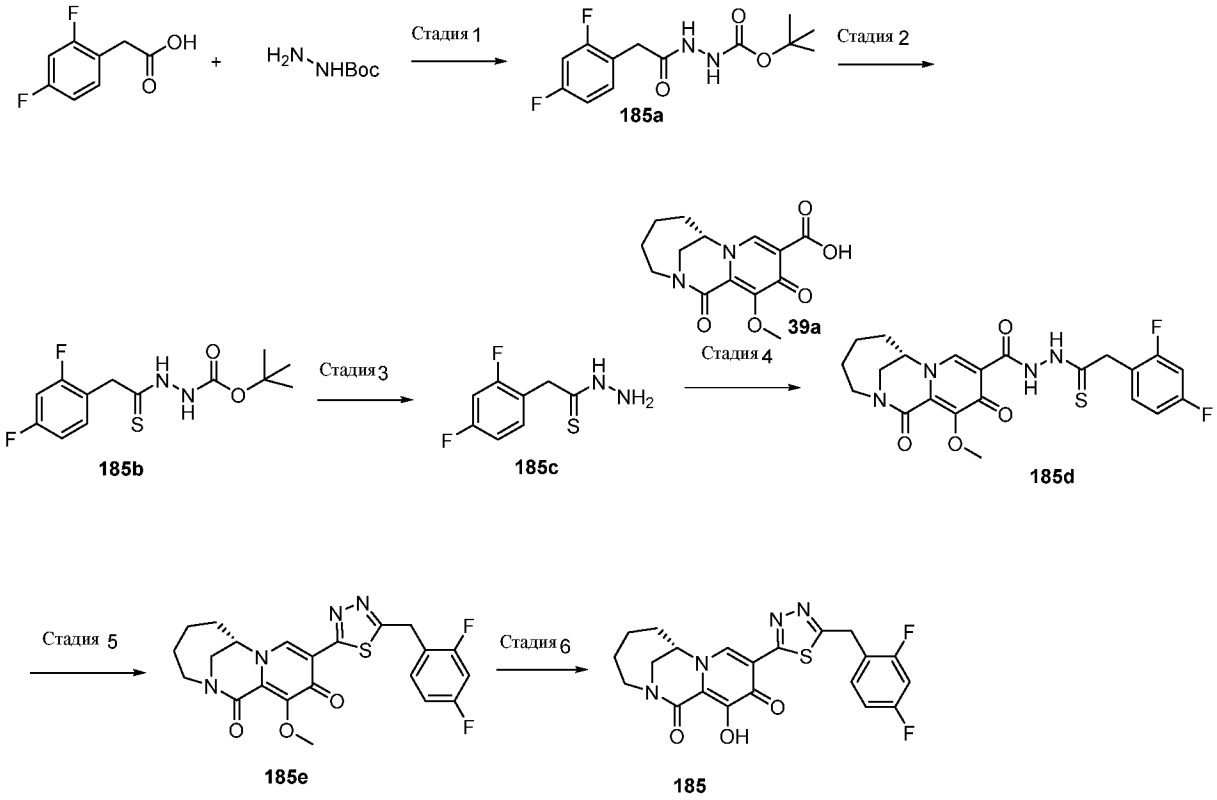
[0905] Указанные в заголовке соединения получали аналогично (3S,6R,7S)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (пример **176**), за исключением использования бензил-(3S,4S,7S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**183j**) в качестве предшественника диамина вместо бензил-(3S,4R,7S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**174e-1**). МС (*m/z*) 448,11 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 5,50 – 5,37 (m, 2H), 5,29 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 4,81 (dt, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,86 (dd, J = 14,4, 2,3 Гц, 1H), 3,70 (dd, J = 14,4, 2,3 Гц, 1H), 3,26 – 3,12 (m, 1H), 1,30 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 0,76 (d, J = 7,6 Гц, 3H).

Пример 181: Синтез (3S,6S,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (184):



[0906] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным (3S,6S,7S)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (пример **183**), за исключением использования метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 430,10 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,36 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,41 (td, J = 9,2, 8,8, 6,5 Гц, 1H), 6,94 (dddd, J = 11,0, 7,2, 5,4, 2,9 Гц, 2H), 5,49 – 5,37 (m, 2H), 5,30 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 4,83 (dt, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,87 (dd, J = 14,4, 2,3 Гц, 1H), 3,72 (dd, J = 14,4, 2,3 Гц, 1H), 3,26 – 3,12 (m, 1H), 1,31 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 0,77 (d, J = 7,6 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,34, -114,07 (ddd, J = 15,6, 8,9, 6,9 Гц), -116,46 – -116,74 (m).

Пример 182: Получение (7S)-10-(5-(2,4-дифторбензил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-12-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-1,11-диона (185):



Стадия 1: Синтез трет-бутил-2-(2-(2,4-дифторфенил)ацетил)гидразин-1-карбоксилата (**185a**):

[0907] К смеси 2-(2,4-дифторфенил)уксусной кислоты (1,62 г, 9,22 ммоль) и трет-бутилкарбазата (1,30 г, 9,68 ммоль) в ДМФА (15,0 мл) при комнатной температуре добавляли 1-гидроксибензотриазолгидрат (1,73 г, 11,1 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид HCl (1,72 г, 11,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. После перемешивания в течение 10 мин осадок собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали водой, затем смесь 1:1 эфира/гексана с последующим добавлением гексана с получением продукта (2,0 г). МС (*m/z*) 288,06 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-2-(2-(2,4-дифторфенил)этантиоил)гидразин-1-карбоксилата (**185b**):

[0908] Трет-бутил-2-(2-(2,4-дифторфенил)ацетил)гидразин-1-карбоксилат (**185a**) (2,0 г, 6,99 ммоль) суспендировали в ТГФ (79 мл) при комнатной температуре и обрабатывали реагентом Лоуссона (8,5 г, 21,0 ммоль). Полученную смесь нагревали до 50 °C в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным бикарбонатом натрия, дважды экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью Combiflash (40 г силикагеля, 0-100% EtOAc/гексаны). Желаемые фракции объединяли и концентрировали с получением легкого желтоватого масла (400 мг). МС (*m/z*) 303,18 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Синтез 2-(2,4-дифторфенил)этантиогидразида (**185c**):

[0909] Трет-бутил-2-(2-(2,4-дифторфенил) этантиоил)гидразин-1-карбоксилат (**185b**) (400 мг, 1,32 ммоль) растворяли в ДХМ (10,0 мл) и обрабатывали 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10,0 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в ДМФА, фильтровали и очищали с помощью системы для ВЭЖХ Gilson (Gemini, 5 - 100% ACN/H_2O + 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ после лиофилизации. МС (*m/z*) 203,09 $[M+H]^+$.

Стадия 4: Синтез (7S)-N'-(2-(2,4-дифторфенил)этантиоил)-12-метокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбогидразида (**185d**):

[0910] К раствору (1S)-6-метокси-5,8-диоксо-2,9-диазатрицикло[7.4.1.02,7]тетрадека-3,6-диен-4-карбоновой кислоты (39A) (50,2 мг, 0,172 ммоль) в смеси ТГФ (1,72 мл) и ДМФА (0,3 мл) при 0 °C добавляли N-метилморфолин (69,4 мг, 0,687 ммоль) с

последующим добавлением изобутилхлорформиата (56,3 мг, 0,412 ммоль). После перемешивания при 0 °C в течение 1 часа добавляли соль 2-(2,4-дифторфенил) этантиогидразида ТФУ (**185c**) (65,2 мг, 0,206 ммоль) с последующим добавлением N-метилморфолина (69,4 мг, 0,687 ммоль). Реакционную смесь удаляли из охлаждающей ванны и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (20 мл), промывали насыщенным бикарбонатом натрия, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта. Неочищенное вещество очищали с помощью ВЭЖХ Gilson (Gemini, 5 - 100% ACN/H_2O + 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения после лиофилизации. МС (*m/z*) 477,13 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез (7S)-10-(5-(2,4-дифторбензил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-12-метокси-4,5,6,7-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-1,11-дион (**185e**):

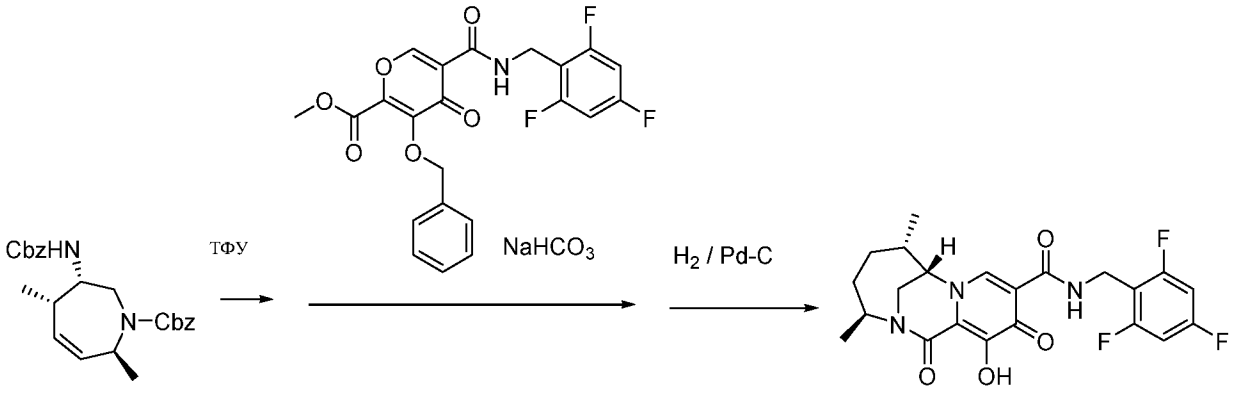
[0911] (7S)-N'-(2-(2,4-дифторфенил)этантиоил)-12-метокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбогидразид (**185d**) (81 мг, 0,17 ммоль) нагревали при 100 °C в уксусной кислоте (0,3 мл) в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли ДМФА, фильтровали и очищали с помощью системы для ВЭЖХ Gilson (Gemini, 5 - 100% ACN/H_2O + 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения после лиофилизации. МС (*m/z*) 459,35 $[M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез (7S)-10-(5-(2,4-дифторбензил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-12-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-1,11-диона (**185**):

[0912] (7S)-10-(5-(2,4-дифторбензил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-12-метокси-4,5,6,7-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-1,11-дион (**185d**) (15,0 мг, 0,0327 ммоль) растворяли в ДМФА (0,25 мл) и обрабатывали хлоридом лития (13,9 мг, 0,327

ммоль) при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли ДМФА, фильтровали и очищали с помощью системы для ВЭЖХ Gilson (Gemini, 5 - 100% ACN/H_2O + 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения после лиофилизации. МС (*m/z*) 445,35 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,87 (s, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 1H), 7,09 – 6,90 (m, 2H), 4,71-4,84 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,35 (dt, J = 13,4, 8,1 Гц, 1H), 4,13 – 3,96 (m, 1H), 3,84 – 3,67 (m, 1H), 3,23 (ddd, J = 13,2, 6,9, 2,6 Гц, 1H), 2,27 – 2,02 (m, 3H), 2,02 – 1,74 (m, 2H), 1,35 (q, J = 11,3 Гц, 1H).

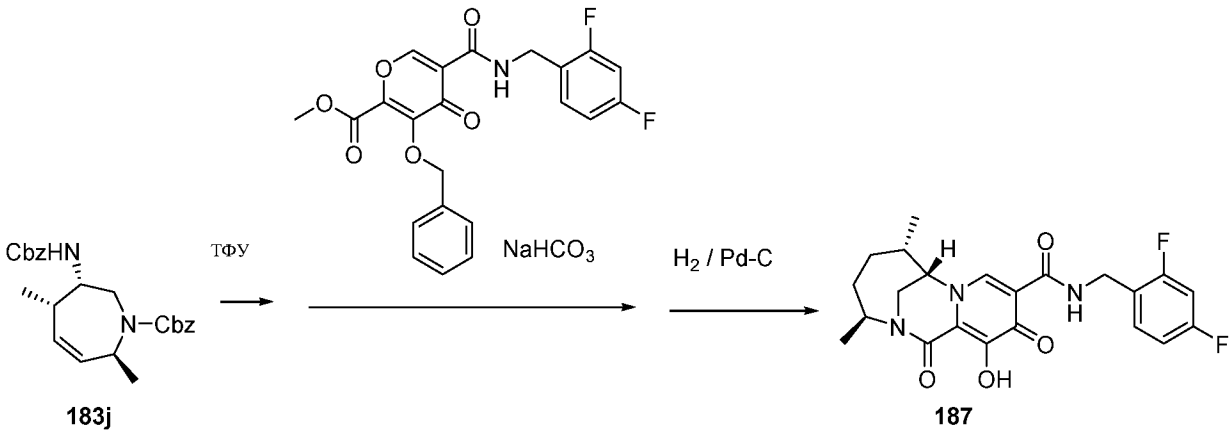
Пример 183: Синтез (3S,6S,7S)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (186):



[0913] Указанные в заголовке соединения получали аналогично (3S,6R,7S)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**174**), за исключением использования бензил-(3S,4S,7S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**183j**) вместо бензил-(3S,4R,7S)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**174e-1**). МС (*m/z*) 450,11 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 4,71 – 4,46 (m, 3H), 4,39 (dt, J = 4,9, 2,2 Гц,

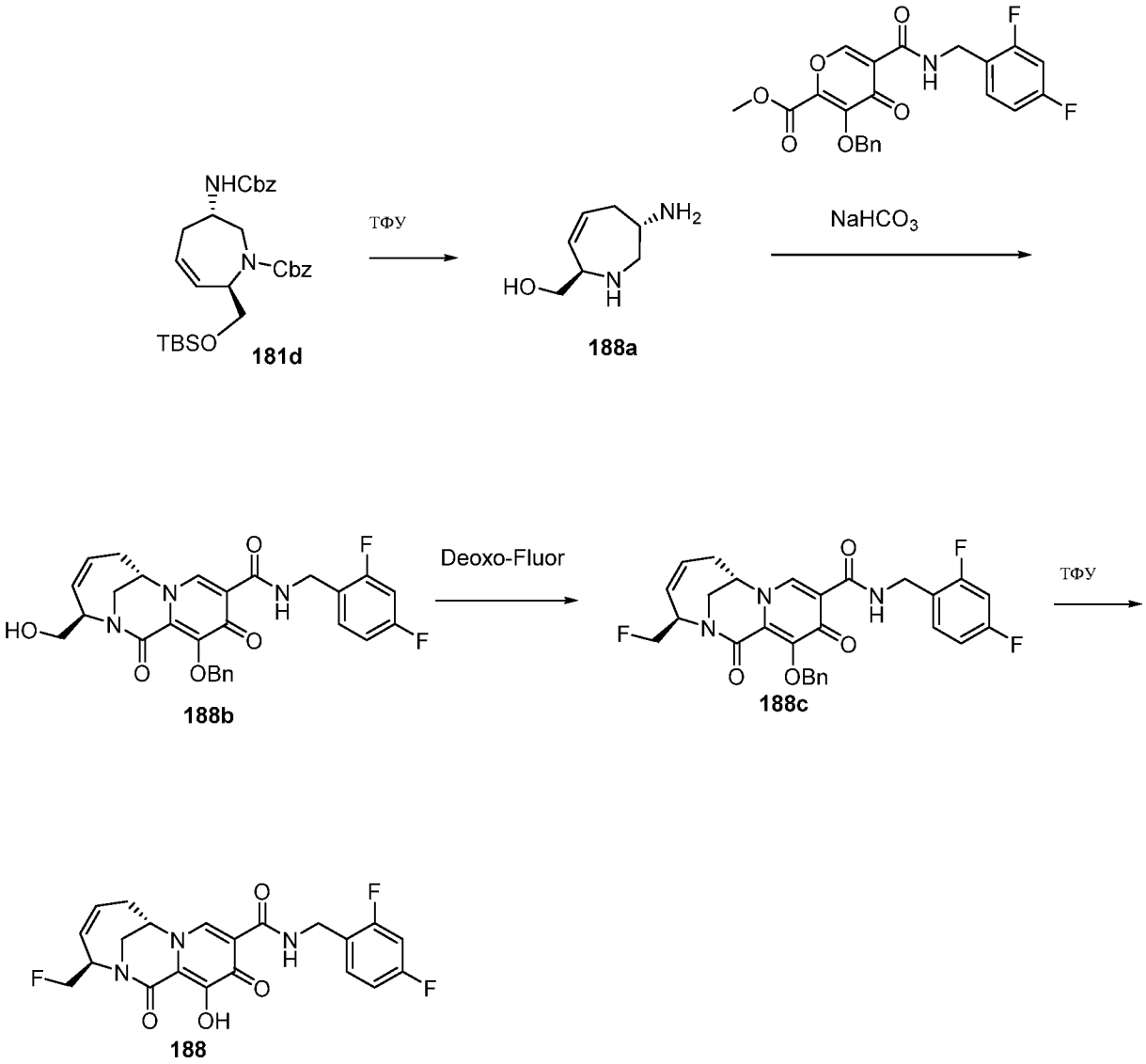
1H), 3,69 (dd, J = 14,8, 2,9 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 14,8, 1,8 Гц, 1H), 2,13 – 1,98 (m, 2H), 1,60 – 1,41 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,96 (dt, J = 15,5, 11,9 Гц, 1H), 0,86 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 184: Синтез (3S,6S,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (187):



[0914] Указанные в заголовке соединения получали способом, аналогичным синтезу (3S,6S,7S)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (пример **186**), за исключением использования метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата. МС (*m/z*) 432,11 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 4,57 (s, 3H), 4,40 (s, 1H), 3,70 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 3,62 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 2,15 – 1,97 (m, 2H), 1,61 – 1,40 (m, 2H), 1,21 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,16 – 0,91 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 185: Получение (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (188):



Синтез ((2R,6S)-6-аминоазепан-2-ил)метанола (**188a**):

[0915] К бензил-(3S,7R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилату (82 мг ,0,156 ммоль) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенное вещество использовали непосредственно на следующей стадии. MS (*m/z*): 143,10 $[M+H]^+$.

Синтез (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(гидроксиметил)-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**188b**):

[0916] Добавляли метанол (4 мл) к метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилату (66 мг, 0,156 ммоль) и ((2R,6S)-6-аминоазепан-2-ил)метанолу (**191a**). При к.т. к реакционной смеси добавляли $NaHCO_3$ (260 мг, 3,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем нагревали до 50 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали, затем добавляли этилацетат, промывали насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии с диоксидом кремния с получением (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(гидроксиметил)-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида. МС (*m/z*) 522,2 $[M+H]^+$.

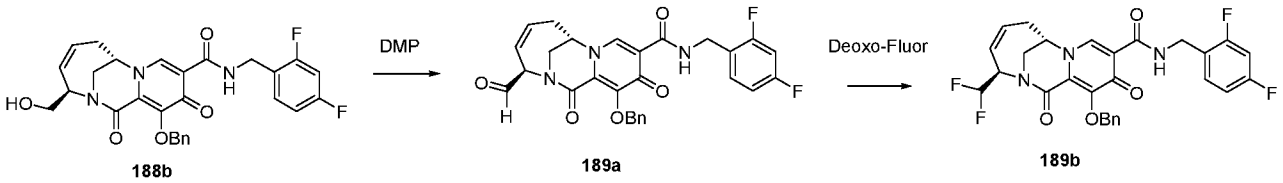
Синтез (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**188c**):

[0917] Deoxo-Fluor (15 мг, 2 экв.) добавляли к (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(гидроксиметил)-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (18 мг, 0,034 ммоль) при 0 °C, затем реакционную смесь выдерживали при к.т. в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали, затем добавляли этилацетат, промывали насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии с диоксидом кремния с получением (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида. МС (*m/z*) 524,2 $[M+H]^+$.

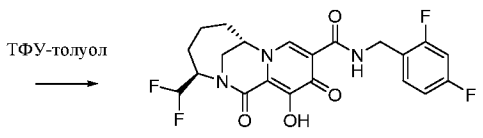
Синтез (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**188**):

[0918] (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (188c) (8 мг, 0,015 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) и затем добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя 10-60% ацетонитрилом (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ). Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 434,10 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) δ 10,31 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,53 -7,31 (m, 1H), 7,07-6,90 (m, 2H), 5,89-5,74 (m, 1H), 5,58 (dt, J = 11,6, 2,5 Гц, 1H), 5,46 (d, J = 23,1 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 4,61 (dd, J = 5,6, 3,1 Гц, 2H), 3,98 (dd, J = 14,4, 2,8 Гц, 1H), 3,82 – 3,69 (m, 1H), 2,99 (dt, J = 17,5, 8,8 Гц, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 1H).

Пример 186: Получение (3R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(дифторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (189):



188b 189a 189b



189

Синтез (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-формил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**189a**):

[0919] Добавляли периодинан Десса-Мартина (73 мг, 1,2 экв.) к (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(гидроксиметил)-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (189b) (75 мг, 0,1444 ммоль) при 0 °C. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, затем добавляли этилацетат, промывали насыщенным раствором хлорида аммония. Органический слой концентрировали и очищали с помощью хроматографии с диоксидом кремния (элюируя 5% MeOH/ДХМ) с получением (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-формил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида. МС (*m/z*) 520,2 $[M+H]^+$.

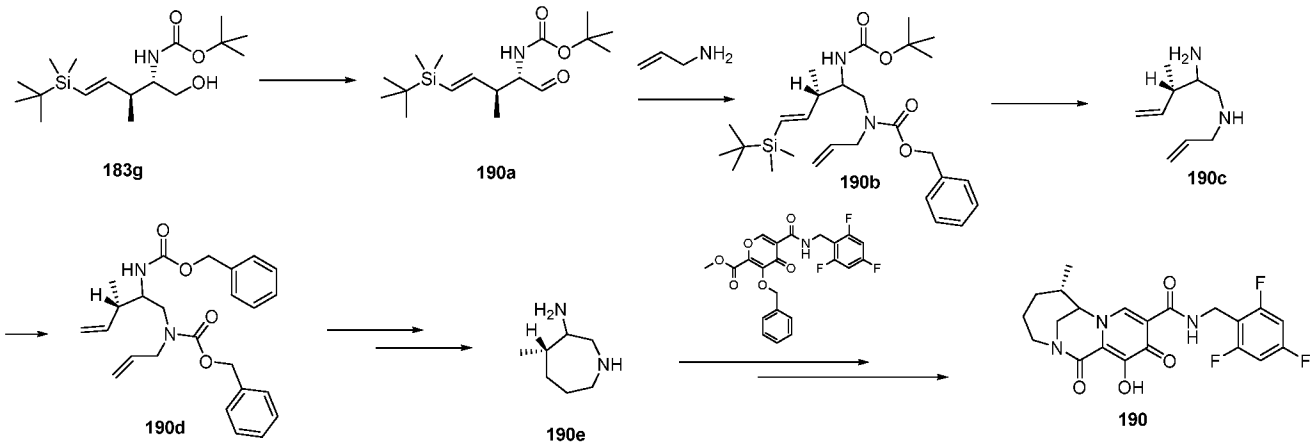
Синтез (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(дифторметил)-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**189b**):

[0920] Добавляли Deoxo-Fluor (126 мг, 4 экв.) к (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-формил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**189a**) в 1 мл раствора ДХМ при 0 °C. Реакционную смесь выдерживали при 0 °C в течение одного часа. Реакционную смесь концентрировали, затем добавляли этилацетат, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя с помощью 10-60% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(дифторметил)-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида. МС (*m/z*) 542,1 $[M+H]^+$.

Синтез (3R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(дифторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**189**):

[0921] (3R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(дифторметил)-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (189b) (8 мг, 0,015 ммоль) растворяли в этаноле, добавляли смесь этилацетата (10 мл) и 10% палладия на угле (3 мг). Атмосферу водорода создавали с помощью баллона. Через 2 часа реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя 10-60% ацетонитрилом (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ). Объединенные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 454,10 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d3) d 10,35 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,63 – 7,33 (m, 1H), 6,97 (td, J = 9,6, 7,8, 3,5 Гц, 2H), 6,06 (td, J = 55,0, 3,5 Гц, 1H), 4,81 – 4,54 (m, 3H), 3,94 – 3,68 (m, 3H), 2,27 – 2,06 (m, 2H), 1,91 – 1,64 (m, 3H), 1,30 – 1,03 (m, 1H).

Пример 187: Получение (6S)-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (190):



Синтез трет-бутил-((2S,3S)-5-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метил-1-оксопент-4-ен-2-ил)карбамата (**190a**):

[0922] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным бензил-(1-оксопент-4-ен-2-ил)карбамату (**42b**) с использованием трет-бутил-((2S,3S)-5-(трет-бутилдиметилсилил)-1-гидрокси-3-метилпент-4-ен-2-ил)карбамата (**183g**) вместо бензил-(1-гидроксипент-4-ен-2-ил)карбамата (**42a**). MS (*m/z*): 328,90 $[M+H]^+$.

Синтез бензилаллил((3S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метилпент-4-ен-1-ил)карбамата (**190b**):

[0923] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным бензил-(1-(аллиламино)пент-4-ен-2-ил)карбамату (**42c**) с использованием трет-бутил-((2S,3S)-5-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метил-1-оксопент-4-ен-2-ил)карбамата (**193a**) вместо бензил-(1-оксопент-4-ен-2-ил)карбамата (**42b**). MS (*m/z*): 369,30 $[M+H]^+$.

Синтез (3S)-N1-аллил-3-метилпент-4-ен-1,2-диамина (**190C**):

[0924] К раствору бензилаллил((2S,3S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-(трет-бутилдиметилсилил)-3-метилпент-4-ен-1-ил)карбамата (**190b**) (1,23 г, 3,34 ммоль) в 20 мл 1,4-диоксана добавляли тетрафторборную кислоту (48% водный раствор, 21,8 мл, 167 ммоль) и полученную смесь перемешивали в бане с температурой 70 °C в течение ночи. Добавляли дополнительное количество тетрафторборной кислоты (48% водный раствор, 21,8 мл, 167 ммоль и перемешивали при 70 °C в течение дополнительных 24 часов и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь переносили в колбу Эрленмейера (500 мл), используя немного воды и перемешивали с добавлением твердого $NaHCO_3$ до тех пор, пока реакционная смесь не перестала быть кислой. Полученную смесь использовали как таковую на следующей стадии. MS (*m/z*): 155,20 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-аллил-((3S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)карбамата (**190d**):

[0925] К указанной выше реакционной смеси добавляли бензилхлорформиат (2,45 мл, 16,7 ммоль) при 0 °C и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердого вещества; фильтрат экстрагировали EtOAc. После того, как экстракты промывали водой, объединяли, сушили ($MgSO_4$), концентрировали, остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в гексане с получением указанного в заголовке продукта. MS (*m/z*): 423,20 $[M+H]^+$.

Синтез (4S)-4-метилазепан-3-амина (**190E**):

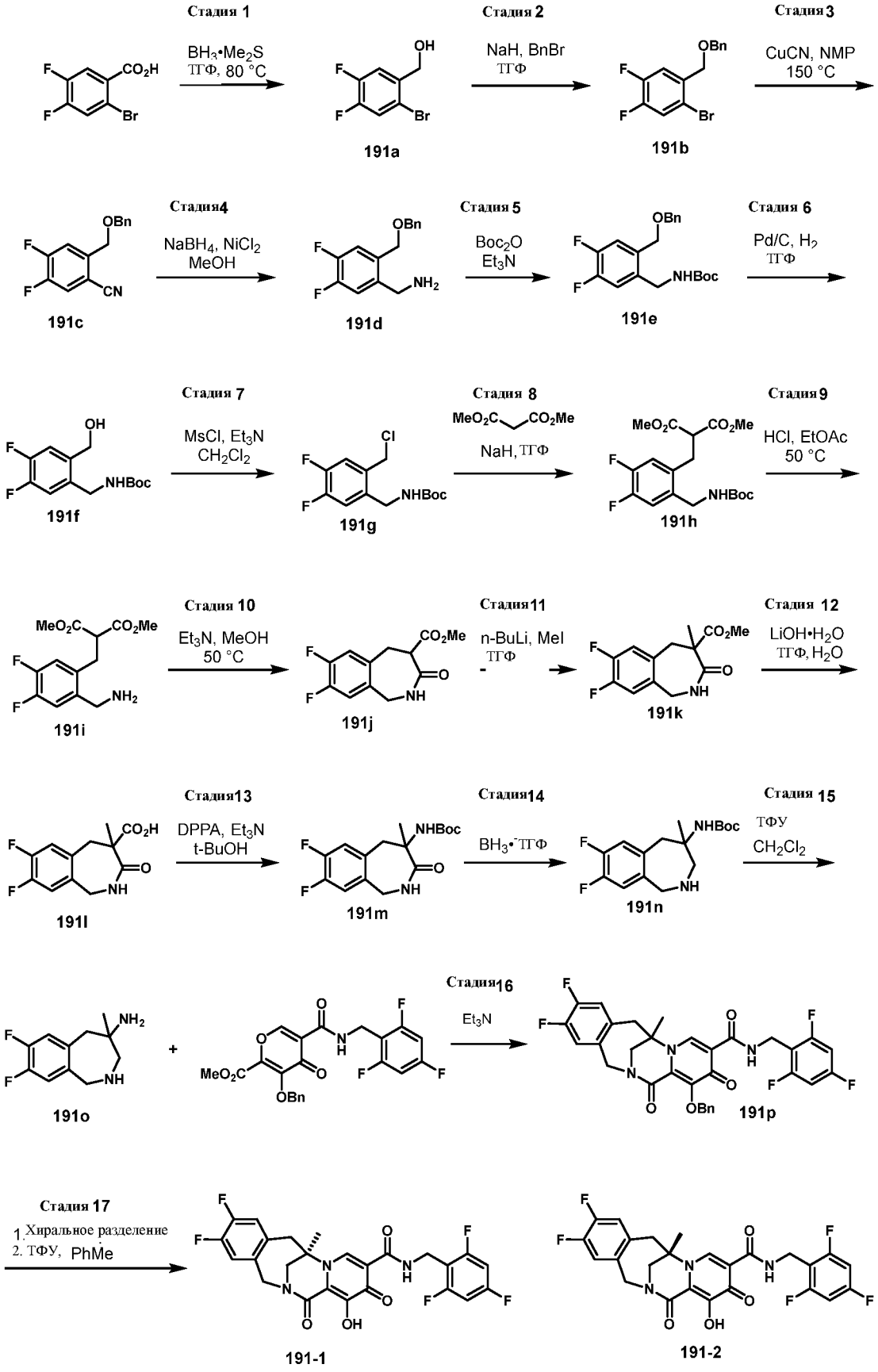
[0926] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)азепан-1-карбоксилату (**42e-1** и **42e-2**), за исключением использования бензилаллил-((3S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)карбамата (**190d**) вместо бензилаллил-(2-(((бензилокси)карбонил)амино)пент-4-ен-1-ил)карбамата (**42d**). MS (*m/z*): 128,23 $[M+H]^+$.

Синтез (6S)-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**190**):

[0927] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным N-(2,4-дифторбензил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-1,1a,2,4,6,10,11,11a-октагидро-3,10-метаноциклопропа[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-7-карбоксамиду (**42-1**), за исключением использования (4S)-4-метилазепан-3-амина (**190e**) и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата вместо **42g-1** и метил-3-бензилокси-5-[(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-4-оксопиран-2-карбоксилата). МС (*m/z*) 436,10 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,42 (q, J = 5,5 Гц, 1H), 8,49 (s, 0,6

H) 8,41 (s, 0,4 H), 7,21 (dd, *J* = 9,2, 7,7 Гц, 2H), 4,74 – 4,29 (m, 3H), 4,13 (dd, *J* = 13,2, 7,4 Гц, 1H), 3,90 (d, *J* = 2,9 Гц, 1H), 3,85 – 3,65 (m, 1H), 3,07 (ddd, *J* = 39,9, 12,8, 6,5 Гц, 1H), 2,12 – 1,16 (m, 5H), 0,98 (dd, *J* = 110,7, 7,0 Гц, 3H).

Пример 188: Получение (6R)-9,10-дифтор-1-гидрокси-6-метил-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида и (6S)-9,10-дифтор-1-гидрокси-6-метил-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (191-1 и 191-2):


Стадия 1
BH3•Me2S
ТГФ, 80 °C
Стадия 2
NaH, BnBr
ТГФ
Стадия 3
CuCN, NMP
150 °C
191a
191b
Стадия 4
NaBH4, NiCl2
MeOH
Стадия 5
Boc2O
Et3N
Стадия 6
Pd/C, H2
ТГФ
191c
191d
191e
Стадия 7
MsCl, Et3N
CH2Cl2
Стадия 8
NaH, ТГФ
Стадия 9
HCl, EtOAc
50 °C
191f
191g
191h
Стадия 10
Et3N, MeOH
50 °C
Стадия 11
n-BuLi, MeI
ТГФ
Стадия 12
LiOH•H2O
ТГФ, H2O
191i
191j
191k
Стадия 13
DPPA, Et3N
t-BuOH
Стадия 14
BH3•ТГФ
Стадия 15
ТФУ
CH2Cl2
191l
191m
191n
Стадия 16
Et3N
191o
191p
Стадия 17
1. Хиральное разделение
2. ТФУ, PhMe
191-1
191-2

Синтез (2-бром-4,5-дифторфенил)метанола (**191a**):

[0928] К раствору 2-бром-4,5-дифторбензойной кислоты (100 г, 421 ммоль) в ТГФ (500 мл) в атмосфере N_2 (г) добавляли 10 М боран-метилсульфид (50,6 мл, 506 ммоль) в течение 25 мин. Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 3 ч и охлаждали до кт. 2 н. HCl (300 мл) добавляли по каплям в течение 1 часа и оставляли для перемешивания в течение дополнительного 1 часа. Смесь экстрагировали EtOAc (3x) и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (1x). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением (2-бром-4,5-дифторфенил)метанола, который использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (m, 2H), 4,68 (s, 2H).

Синтез 1-((бензилокси)метил)-2-бром-4,5-дифторбензола (**191b**):

[0929] Раствор (2-бром-4,5-дифторфенил)метанола (123 г, 551 ммоль) в ТГФ (861 мл) помещали под N_2 и охлаждали до 0 °C. Добавляли 60% гидрид натрия (26,4 г, 661 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Раствор бензилбромида (94,3 г, 551 ммоль) в ТГФ (65 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь нагревали до кт. Через 16 ч реакционную смесь выливали в лед и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенную органическую фазу промывали 10% лимонной кислотой (2x) и солевым раствором (1x), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 1-((бензилокси)метил)-2-бром-4,5-дифторбензола, который использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 (m, 7H), 4,47 (s, 2H), 4,36 (s, 2H).

Синтез 2-((бензилокси)метил)-4,5-дифторбензонитрила (**191c**):

[0930] К раствору 1-((бензилокси)метил)-2-бром-4,5-дифторбензола (100 г, 319 ммоль) в NMP (1 л) добавляли CuCN (85,8 г, 958 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150 °C

в течение 21 ч. После охлаждения до кт добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (1x), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2-((бензилокси)метил)-4,5-дифторбензонитрила, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45 (m. 7H), 4,68 (d, *J* = 10,8 Гц, 4H).

Синтез (2-((бензилокси)метил)-4,5-дифторфенил)метанамина (**191d**):

[0931] К суспензии 2-((бензилокси)метил)-4,5-дифторбензонитрила (80,0 г, 308 ммоль) и $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (73,4 г, 308 ммоль) в MeOH (1,2 л) при 0 °C по частям добавляли $NaBH_4$ (35,0 г, 923 ммоль) в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли 5% HCl и смесь перемешивали в течение 1 ч. Na_2CO_3 добавляли для подщелачивания и смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (3x) и объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением (2-((бензилокси)метил)-4,5-дифторфенил)метанамина, который использовали без дополнительной очистки.

Синтез трет-бутил-(2-((бензилокси)метил)-4,5-дифторбензил)карбамата (**191e**):

[0932] К раствору (2-((бензилокси)метил)-4,5-дифторфенил)метанамина (77,4 г, 293 ммоль) в CH_2Cl_2 (542 мл) добавляли триэтиламин (102,3 мл, 735 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и добавляли Boc_2O (128 г, 135,07 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 5 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3x). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(2-((бензилокси)метил)-4,5-дифторбензил)карбамата, который использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 4,95 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,18 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,35 (s, 9H).

Синтез трет-бутил-(4,5-дифтор-2-(гидроксиметил)бензил)карбамата (**191f**):

[0933] К смеси трет-бутил-(2-((бензилокси)метил)-4,5-дифторбензил)карбамата (54,7 г, 151 ммоль) и 10% Pd/C (5,47 г) добавляли ТГФ (820 мл). Суспензию помещали под 35 фунтов/кв. дюйм H_2 (г) и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли дополнительную порцию Pd/C (5,0 г) и реакционную смесь перемешивали при 35 фунт/кв. дюйм H_2 (г) в течение дополнительных 36 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(4,5-дифтор-2-(гидроксиметил)бензил)карбамата, который использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,17 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,67 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 4,30 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,46 (s, 10,0).

Синтез трет-бутил-(2-(хлорметил)-4,5-дифторбензил)карбамата (**191g**):

[0934] К суспензии трет-бутил-(4,5-дифтор-2-(гидроксиметил)бензил)карбамата (35,2 г, 128 ммоль) в CH_2Cl_2 (350 мл) добавляли Et_3N (39,1 г, 386 ммоль) и метансульфонилхлорид (17,7 г, 154 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали CH_2Cl_2 (3x). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(2-(хлорметил)-4,5-дифторбензил)карбамата, который использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18 (m, 2H), 4,98 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,37 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,47 (s, 9H).

Синтез диметил-2-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-4,5-дифторбензил)малоната (**191h**):

[0935] К суспензии 60% гидрида натрия (6,20 г, 155 ммоль) в ТГФ (750 мл) добавляли диметилмалонат (20,5 г, 155 ммоль). При 0 °C добавляли раствор трет-бутил-(2-(хлорметил)-4,5-дифторбензил)карбамата (37,7 г, 129 ммоль) в ТГФ (260 мл) и оставляли перемешиваться в течение 16 ч. Добавляли уксусную кислоту для подкисления до pH 5 и

добавляли воду. Смесь экстрагировали EtOAc (3x) и объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением диметил-2-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-4,5-дифторбензил)малоната, который использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 288,0 $[M\text{-Boc}+H]^+$.

Синтез диметил-2-(2-(аминометил)-4,5-дифторбензил)малоната гидрохлорида (**191i**):

[0936] К раствору диметил-2-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-4,5-дифторбензил)малоната (31,8 г, 82,0 ммоль) в EtOAc (320 мл) по каплям добавляли 4 М HCl в EtOAc (160 мл). Через 3 ч реакционную смесь концентрировали с получением диметил-2-(2-(аминометил)-4,5-дифторбензил)малоната гидрохлорида, который использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,17 (dd, J = 11,0, 8,0 Гц, 1H), 7,06 (dd, J = 11,0, 8,0 Гц, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,67 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,45 (s, 7H), 3,04 (m, 3H).

Синтез метил-7,8-дифтор-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [c]азепин-4-карбоксилата (**191j**):

[0937] К раствору диметил-2-(2-(аминометил)-4,5-дифторбензил)малоната гидрохлорида (23,9 г, 73,8 ммоль) в MeOH (168 мл) добавляли триэтиламин (11,2 г, 111 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 5 ч и концентрировали с получением метил-7,8-дифтор-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки. МС (m/z) 256,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,03 (q, J = 10,8, 8,0 Гц, 1H), 6,95 (dd, J = 10,4, 7,6 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,72 (dd, J = 4,8 Гц, 1H), 4,17 (dd, J = 16,0, 6,0 Гц, 1H), 3,99 (dd, J = 11,6, 4,4 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 5,2 Гц, 1H).

Синтез метил-7,8-дифтор-4-метил-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [c]азепин-4-карбоксилата (**191k**):

[0938] К раствору метил-7,8-дифтор-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-карбоксилата (3,0 г, 11,8 ммоль) в ТГФ (36 мл) при -78 °C добавляли 2,5 M *n*-BuLi в гексанах (4,7 мл, 11,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к.т. в течение 10 мин, затем охлаждали до -78 °C. Добавляли йодметан (0,73 мл, 11,8 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до кт в течение ночи. Добавляли насыщенный водный NH_4Cl и смесь экстрагировали EtOAc (2x). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% EtOAc/гептан) с получением метил-7,8-дифтор-4-метил-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-карбоксилата. МС (m/z) 270,09 $[M+H]^+$.

Синтез 7,8-дифтор-4-метил-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-карбоновой кислоты (**191l**):

[0939] В колбу, содержащую метил-7,8-дифтор-4-метил-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-карбоксилат (1,19 г, 4,41 ммоль), добавляли 1:1 ТГФ/вода (30 мл) и $LiOH \cdot H_2O$ (0,56 г, 13,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч, подкисляли 1 M HCl и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 7,8-дифтор-4-метил-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [c]азепин-4-карбоновой кислоты, которую использовали без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 256,02 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-(7,8-дифтор-4-метил-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [c]азепин-4-ил)карбамата (**191m**):

[0940] К раствору 7,8-дифтор-4-метил-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо [c]азепин-4-карбоновой кислоты (1,06 г, 4,15 ммоль) в *t*-BuOH (25 мл) добавляли триэтиламин (1,04

мл, 7,48 ммоль) и DPPA (1,35 мл, 6,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч, затем нагревали до 90 °C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. добавляли EtOAc и раствор промывали водой, 1 н. HCl и насыщенным водным $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% EtOAc/гептан) с получением трет-бутил-(7,8-дифтор-4-метил-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-ил)карбамата. МС (*m/z*) 326,88 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-(7,8-дифтор-4-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-ил)карбамата (**191n**):

[0941] К раствору трет-бутил-(7,8-дифтор-4-метил-3-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-ил)карбамата (0,286 г, 0,875 ммоль) в ТГФ (22 мл) при 0 °C добавляли 1 М раствор боран-ТГФ (3,50 мл, 3,50 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до кт и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и гасили MeOH. Через 5 мин смесь концентрировали, разбавляли EtOAc и промывали 1 М NaOH. Водную фазу экстрагировали EtOAc и объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(7,8-дифтор-4-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-ил)карбамата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 312,97 $[M+H]^+$.

Синтез 7,8-дифтор-4-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-амина (**191o**):

[0942] К раствору трет-бутил-(7,8-дифтор-4-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-ил)карбамата (0,096 г, 0,306 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли ТФУ (0,70 мл, 9,18 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали с получением 7,8-дифтор-4-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-

бензо[c]азепин-4-амина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 213,02 $[M+H]^+$.

Синтез 1-(бензилокси)-9,10-дифтор-6-метил-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (**191p**):

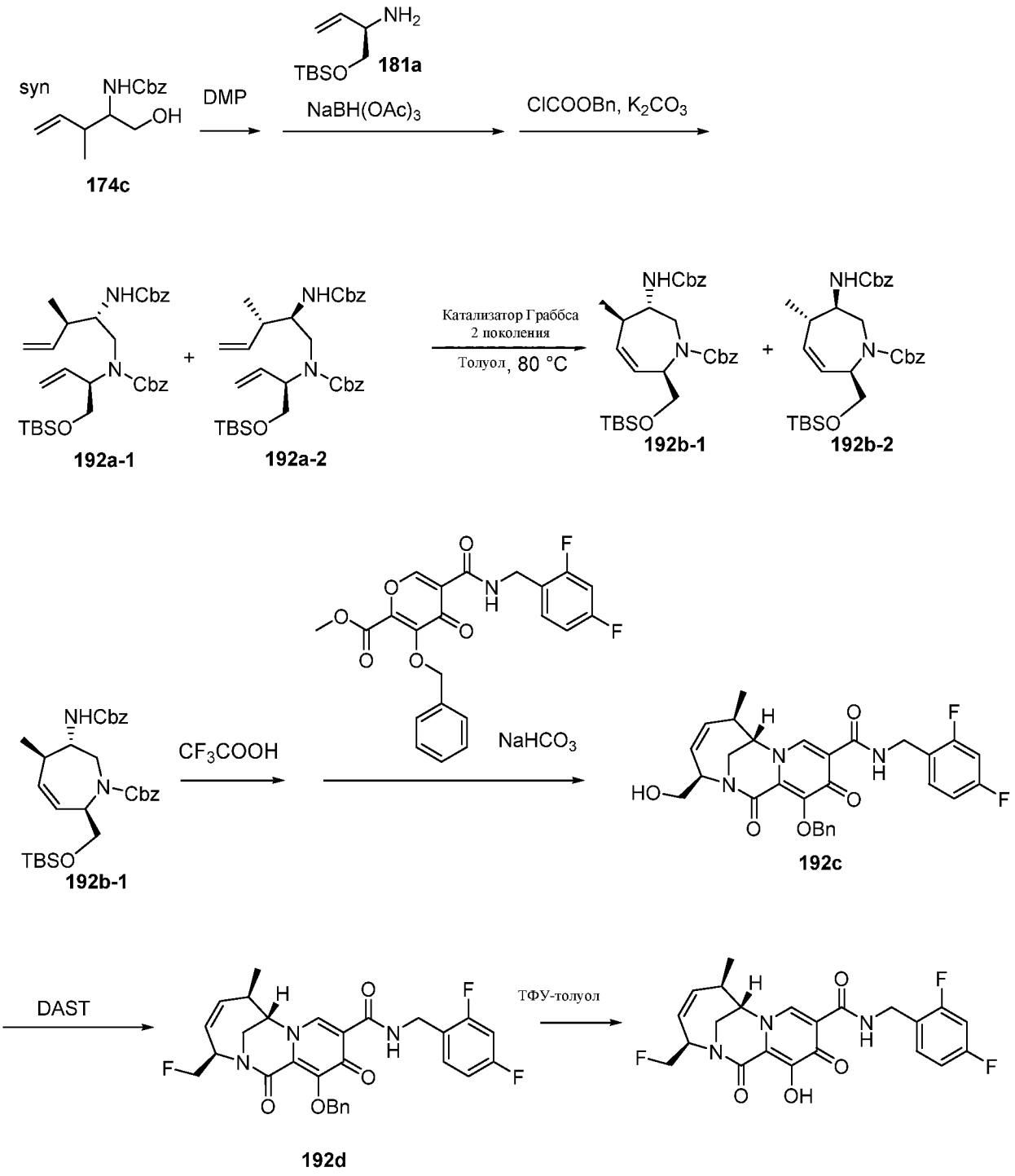
[0943] К раствору 7,8-дифтор-4-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[c]азепин-4-амина (0,065 г, 0,306 ммоль) и метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата (0,137 г, 0,306 ммоль) в 6:1 ТГФ/EtOH (3,5 мл) добавляли триэтиламин (3,17 мл, 22,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (20-100% EtOAc/гептан) с получением 1-(бензилокси)-9,10-дифтор-6-метил-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида. МС (*m/z*) 610,07 $[M+H]^+$.

Синтез (6R)-9,10-дифтор-1-гидрокси-6-метил-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (**191-1**) и (6S)-9,10-дифтор-1-гидрокси-6-метил-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида (**191-2**):

[0944] 1-(Бензилокси)-9,10-дифтор-6-метил-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамид разделяли на его отдельные энантиомеры с помощью препаративной СФХ на колонке OJ-H с использованием 25% EtOH в качестве сорастворителя с получением (6R)-1-(бензилокси)-9,10-дифтор-6-метил-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида в качестве

первого элюирующего пика и (6S)-1-(бензилокси)-9,10-дифтор-6-метил-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанбензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида в качестве второго элюирующего пика. Отделенные энантиомеры растворяли в 1:1 толуоле/ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10µ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 5-100% ацетонитрил (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 30 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением (6R)-9,10-дифтор-1-гидрокси-6-метил-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида и (6S)-9,10-дифтор-1-гидрокси-6-метил-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6H-6,13-метанобензо[f]пиридо[1,2-a][1,4]диазонин-3-карбоксамида. Пик 1: МС (*m/z*) 520,16 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 11,6, 8,1 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 11,4, 8,1 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,52 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 4,65 – 4,51 (m, 2H), 4,43 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,03 (s, 2H), 1,60 (s, 3H).^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,34 (ddd, J = 15,5, 9,3, 6,2 Гц), -1127 (t, J = 7,3 Гц), -140,74 (ddd, J = 23,0, 11,5, 8,2 Гц), -14,75 (dt, J = 20,8, 9,9 Гц). Пик 2: МС (*m/z*) 520,18 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,37 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 11,7, 8,1 Гц, 1H), 7,31 (dd, J = 11,4, 8,1 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,52 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 4,67 – 4,49 (m, 2H), 4,43 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 3,03 (s, 2H), 1,60 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d_6) δ -109,34 (tt, J = 9,2, 6,3 Гц), -112,57 (t, J = 7,2 Гц), -140,74 (dt, J = 21,3, 9,9 Гц), -141,75 (dt, J = 20,6, 9,9 Гц).

Пример 189: Синтез (3R,6R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (192):



Синтез бензил-((2S,3R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-ил)карбамата (**192a-1**) и бензил-((2R,3S)-2-

((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-ил)карбамата (**192a-2**):

[0945] Указанные в заголовке соединения синтезировали аналогично смеси бензил-((2S,3R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**173d-1**) и бензил-((2R,3S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**173d-2**), за исключением использования (*R*)-1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-амина (**181a**) вместо (2S)-бут-3-ен-2-амина гидрохлорида. МС (m/z) 567,30 $[M+H]^+$.

Синтез бензил-(3S,4R,7R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (192b-1) и бензил-(3R,4S,7R)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-7-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилата (**192b-2**):

[0946] Указанные в заголовке соединения синтезировали и разделяли аналогично (*3S,4R,7S*) и (*3R,4S,7S*)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4,7-диметил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилату (**174e-1** и **174e-2**), за исключением использования бензил-((2S,3R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-ил)карбамата (**192a-1**) и бензил-((2R,3S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((R)-1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-ил)карбамата (**192a-2**) вместо бензил-((2S,3R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**174d-1**) и бензил-((2R,3S)-2(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метилпент-4-ен-1-ил)((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамата (**174d-2**). МС (m/z) 539,30 $[M+H]^+$.

Синтез (3R,6R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(гидроксиметил)-6-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**192c**):

[0947] Бензил-(3S,4R,7R)-3-((бензилокси)карбонил)амино)-7-((трет-бутилдиметилсилил) окси)метил)-4-метил-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (**192b-1**) (285,3 мг, 0,530 ммоль) растворяли в ТФУ (5 мл) и нагревали до 100 °C в герметично закрытом флаконе в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением черного вязкого сиропа, который один раз упаривали с толуолом. Смесь остатка, метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата и бикарбоната натрия (267,8 мг, 3,19 ммоль) в воде (3 мл) и метанола (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, при 50 °C в течение 19 ч и при 60 °C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали, удаляя большую часть метанола, и полученную смесь растворяли в дихлорметане (20 мл) и воде (~20 мл). После разделения двух фракций водную фракцию экстрагировали дихлорметаном (x 1). Органические фракции объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% метанолом в дихлорметане с получением 201,1 мг указанного в заголовке соединения: МС (*m/z*) 536,11 $[M+H]^+$.

Синтез (3R,6R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-6-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**192d**):

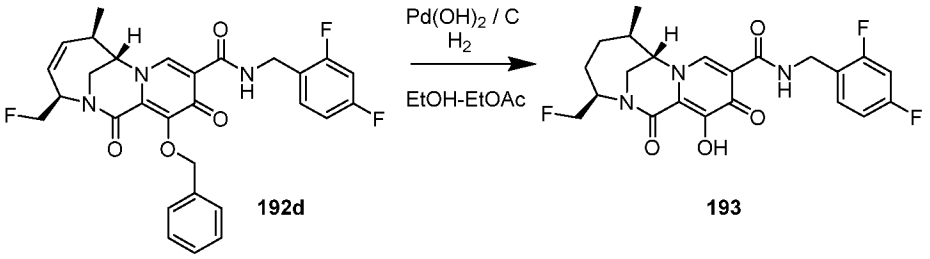
[0948] Раствор (3R,6R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(гидроксиметил)-6-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**192c**) (201,1 мг, 376 мкмоль) в дихлорметане (6 мл) перемешивали при 0

°C, при этом добавляли DAST (0,15 мл, 1,14 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь перемешивали при кт в течение 18 ч. При перемешивании реакционной смеси при 0 °C добавляли насыщенный бикарбонат натрия (~30 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 2). Два органических экстракта объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Очистка с помощью хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc/гептан позволяет получить продукт. МС (*m/z*) 538,20 $[M+H]^+$.

Синтез (3R,6R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-6-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**192**):

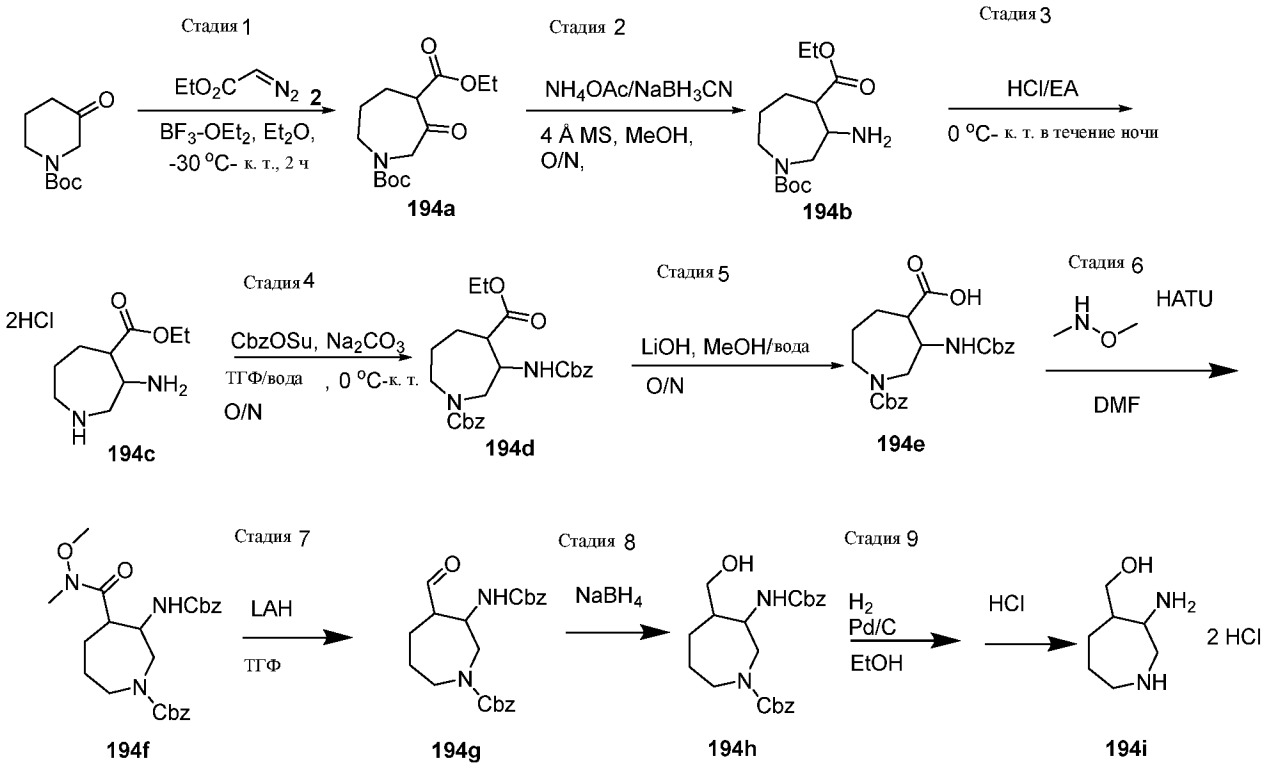
[0949] (3R,6R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-6-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**192d**) (101 мг, 0,19 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) и ТФУ (2 мл) и перемешивали при кт в течение 2 ч. После того, как реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в ДМФА и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (2 введения: колонка, Gemini 5um C18 110A, колонка LC 100 x 30 мм), элюируя градиентом 20-45% ацетонитрил (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 60 мин.) Фракцию, содержащую продукт, сублимировали с получением 12,8 мг (15,2%) указанного в заголовке соединения: МС (*m/z*) 448,13 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,26 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,41 (td, J = 9,2, 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,04 – 6,84 (m, 2H), 5,62 – 5,53 (m, 1H), 5,50 (ddd, J = 11,5, 2,4, 1,6 Гц, 1H), 5,40 (d, J = 23,2 Гц, 1H), 4,74 – 4,65 (m, 1H), 4,65 – 4,50 (m, 3H), 4,22 (ddd, J = 6,6, 3,1, 1,3 Гц, 1H), 4,00 (dd, J = 14,5, 3,0 Гц, 1H), 3,73 – 3,62 (m, 1H), 2,73 (td, J = 6,8, 3,4 Гц, 1H), 1,21 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

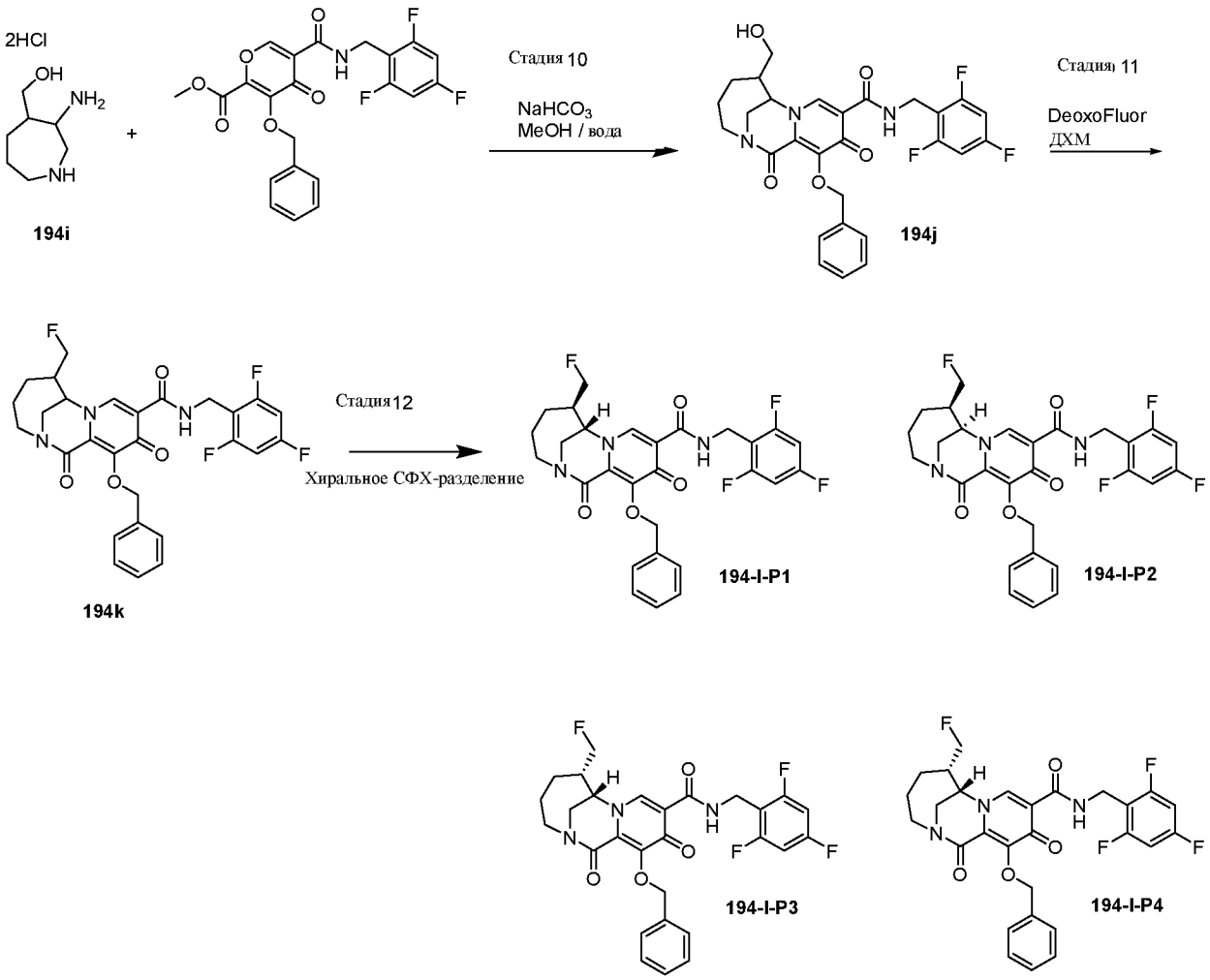
Пример 190: Получение (3R,6R,7S)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-12-гидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (193):

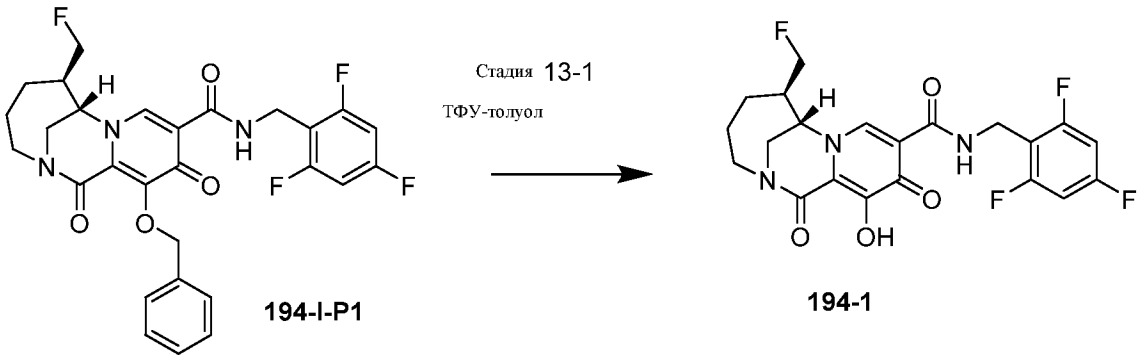


[0950] (3R,6R,7S)-12-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(фторметил)-6-метил-1,11-диоксо-1,6,7,11-тетрагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**192d**) (101 мг, 0,188 ммоль) растворяли в EtOH (3 мл) и этилацетате (2 мл) и добавляли 20% $Pd(OH)_2/C$ (71 мг), после чего проводили перемешивание в атмосфере H_2 в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и слой целита промывали этилацетатом. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в ДМФА и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 5um C18 110A, колонка LC 100 x 30 мм), элюируя 15-65% ацетонитрил (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 мин. с получением лиофилизированной формы продукта. МС (*m/z*) 436,10 $[M+H]^+$.

Пример 191: Получение 6-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида, 6-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида, 6-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и 6-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида и (194-1, 194-2, 194-3 и 194-4).

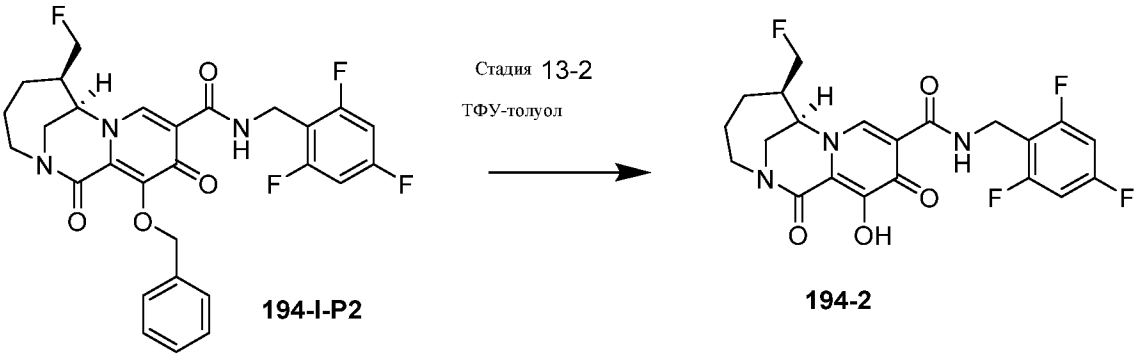

Стадия 1
EtO2C
N2
2
BF3-OEt2, Et2O,
-30 °C- к. т., 2 ч
Boc
OEt
194a
Стадия 2
NH4OAc/NaBH3CN
4 Å MS, MeOH,
O/N,
EtO
NH2
194b
Стадия 3
HCl/EA
0 °C- к. т. в течение ночи
2HCl
194c
Стадия 4
CbzOSu, Na2CO3
ТГФ/вода
, 0 °C-к. т.
O/N
NHCbz
Cbz
194d
Стадия 5
LiOH, MeOH/вода
O/N
OH
194e
Стадия 6
HATU
DMF
194f
Стадия 7
LAH
ТГФ
194g
Стадия 8
NaBH4
194h
Стадия 9
H2
Pd/C
EtOH
HCl
NH2
NH
2 HCl
194i


2HCl
194i
Стадия 10
NaHCO3
MeOH / вода
194j
Стадия 11
DeoxoFluor
ДХМ
194k
Стадия 12
Хиральное СФХ-разделение
194-I-P1
194-I-P2
194-I-P3
194-I-P4



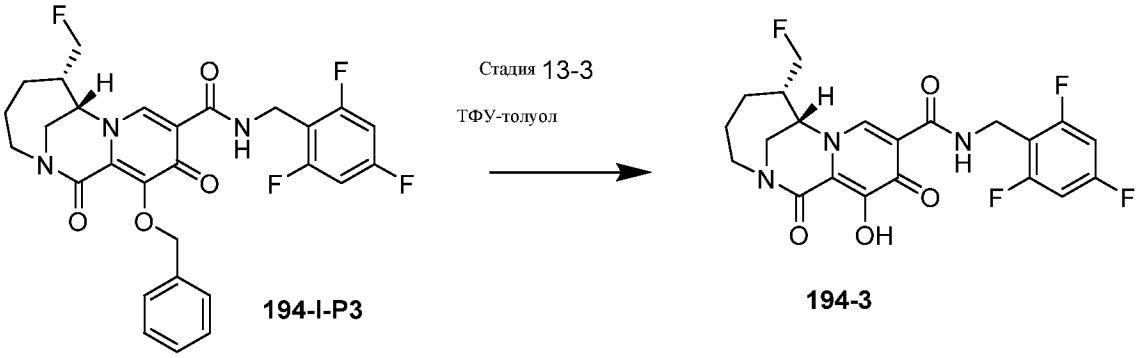
194-I-P1

194-1



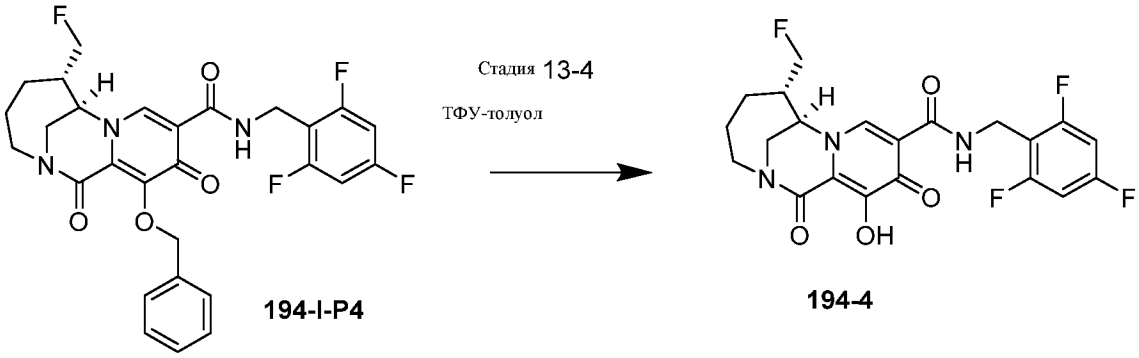
194-I-P2

194-2



194-I-P3

194-3



194-I-P4

194-4

Стадия 1. Синтез 1-(трет-бутил)-4-этил-3-оксоазепан-1,4-дикарбоксилата (**194a**):

[0951] К раствору трет-бутил-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (50,0 г, 251,0 ммоль, 1,0 экв.) в диэтиловом эфире (250 мл) при -30 °C по каплям добавляли раствор эфира трифторида бора (32,0 г, 326 ммоль, 1,3 экв.) в диэтиловом эфире (100 мл). Смесь перемешивали при той же температуре в течение 10-15 мин. Раствор соединения **2** (37,3 г, 326,0 ммоль, 1,3 экв.) в диэтиловом эфире (130 мл) добавляли по каплям при -30 °C. Смесь перемешивали при той же температуре в течение дополнительных 1,5 ч. После того, как реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (250 мл) и органическую фазу промывали 30% водным раствором карбоната калия (1 л) и солевым раствором (300 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (70 г). Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат, от 100:1 до 3:1) с получением соединения (**194a**). MS (*m/z*): 286,16 $[M+H]^+$.

Стадия 2. Синтез 1-(трет-бутил)-4-этил-3-аминоазепан-1,4-дикарбоксилата (**194b**):

[0952] Реакционную смесь 1-(трет-бутил) 4-этил-3-оксоазепан-1,4-дикарбоксилата (**194a**) (18,2 г, 64,0 ммоль, 1,0 экв.), ацетата аммония (25,0 г, 319,0 ммоль, 5,0 экв.) и 4 Å МС (27,3 г) в метаноле (180 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере азота в течение 1 ч. Добавляли цианоборгидрид натрия (12,0 г, 191,4 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали в течение ночи. После полного расходования соединения (**194A**) реакционную смесь фильтровали через слой целита. После фильтрации проводили концентрирование при пониженном давлении. Остаток выливали в насыщенный водный раствор карбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и концентрировали объединенные органические фазы. Остаток доводили до pH 2 с помощью 1 M HCl (100

мл). Смесь дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Водную фазу доводили до pH 9 с помощью 1 н. NaOH и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением продукта (**194b**), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (*m/z*): 287,19 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Синтез этил-3-аминоазепан-4-карбоксилата (**194c**):

[0953] К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-3-аминоазепан-1,4-дикарбоксилата (**194b**) (11,5 г, 40,2 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (30 мл) добавляли HCl/ЭА (3,0 М, 80 мл, 6,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (**194c**), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (*m/z*): 187,14 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Синтез 1-бензил-4-этил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)азепан-1,4-дикарбоксилата (**200d**):

[0954] К раствору неочищенного промежуточного соединения этил-3-аминоазепан-4-карбоксилата (**194c**) (11,8 г, 46,0 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната натрия (24,1 г, 228,0 ммоль, 5,0 экв.) в ТГФ/воде (2:1, 300 мл) при 0 °C добавляли N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (34,0 г, 137,0 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь контролировали с помощью ЖХ-МС. В смесь добавляли этилацетат, и органический слой разделяли, промывали солевым раствором, сушили с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения (**194d**). MS (*m/z*): 455,21 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Синтез 1-((бензилокси)карбонил)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)азепан-4-карбоновой кислоты (**194e**):

[0955] К раствору промежуточного соединения 1-бензил-4-этил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)азепан-1,4-дикарбоксилата (**194d**) (19,5 г, 42,9 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле/воде (3:2, 500 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (5,4 г, 129,0 ммоль, 3,0 экв.). После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. В остаток добавляли 6 н. HCl до достижения pH раствора значения 1-2. Смесь экстрагировали этилацетатом и объединенную органическую смесь сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (20 г). Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (C18, 0,1% ТФУ в MeCN-H_2O) с получением продукта (**194e**). MS (*m/z*): 427,35 $[M+H]^+$.^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО -d6) δ 12,19 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 10H), 5,10-4,86 (m, 4H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,11-3,05 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,41 (m, 1H) и 1,88-1,46 (m, 4H).

Стадия 6. Синтез бензил-3-((бензилокси)карбонил)амино)-4-(метокси(метил)карбамоил) азепан-1-карбоксилата (**194f**):

[0956] 1-((Бензилокси)карбонил)-3-(((бензилокси)карбонил)амино)азепан-4-карбоновую кислоту (**194e**) (1,1 г, 2,58 ммоль) и HATU (1,18 г, 3,10 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и охлаждали до 0 °C. Затем добавляли DIEA (1,0 г, 7,70 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (0,252 г, 2,58 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до кт и перемешивали в течение 3 часов. Затем конечную реакционную смесь разделяли с этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали 5% LiCl и насыщенным солевым раствором. Затем его сушили над $MgSO_4$ и

фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc и гептаном с получением продукта (**194f**). MS (*m/z*): 470,20 $[M+H]^+$.

Стадия 7. Синтез бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-формилазепан-1-карбоксилата(**194g**):

[0957] Бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(метокси(метил)карбамоил) азепан-1-карбоксилат (**194f**) (0,69 г, 1,47 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл). Раствор охлаждали до 0 °C. По каплям добавляли LAH (2M в ТГФ) (0,808 мл, 1,62 ммоль) и раствор выдерживали при 0 °C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь медленно гасили $NaHCO_3$ (насыщенный) (25 мл) при 0 °C. Соли выпадали в осадок через 10 мин. Полученную смесь постепенно нагревали до кт в течение 2 часов. Неочищенный продукт затем экстрагировали эфиром (2x 10 мл), затем EtOAc (3x 10 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта (**194g**), который использовали на следующей стадии. MS (*m/z*): 411,11 $[M+H]^+$.

Стадия 8. Синтез бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(гидроксиметил)азепан-1-карбоксилата (**194h**):

[0958] Бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-формилазепан-1-карбоксилат (**194 g**) (0,367 г, 0,089 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл). $NaBH_4$ (17 мг, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь затем гасили NaHCO3 (sat) (10 мл) и неочищенный продукт экстрагировали EtoAc (3X 10 мл). Органическую фазу затем промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением спиртового продукта (**194h**), который использовали для следующей стадии. MS (*m/z*): 413,08 $[M+H]^+$.

Стадия 9. Синтез (3-аминоазепан-4-ил)метанола (**194i**):

[0959] Бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-4-(гидроксиметил)азепан-1-карбоксилат (**194h**) (0,30 г, 0,073 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл) и добавляли Pd/C (10%) (30 мг). В смесь вносили систему гидрогенолиза с перемешиванием при кт в течение ночи. К реакционной смеси добавляли HCl (4 М в диоксане) (5 мл). Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали досуха с получением соли диамина HCl (194i), которую использовали для следующей стадии. MS (*m/z*): 145,00 $[M+H]^+$.

Стадия 10. Синтез 12-(бензилокси)-6-(гидроксиметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**194j**):

[0960] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным 12-(бензилокси)-7-метил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**18d**), используя (3-аминоазепан-4-ил)метанол (**194i**) вместо 3-метилазепан-3-амина (**18c**). MS (*m/z*): 542,20 $[M+H]^+$.

Стадия 11. Синтез 12-(бензилокси)-6-(фторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**194k**):

[0961] 12-(Бензилокси)-6-(гидроксиметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамид (**194j**) (50 мг, 0,092 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл). Раствор охлаждали до 0 °C в атмосфере аргона. К указанному раствору добавляли DeoxoFluor (0,245 г, 1,11 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 часов. Реакционную смесь затем гасили $NaHCO_3$ (нас.) (10 мл). Неочищенный продукт подвергали экстракции ДХМ (10 мл). Затем органическую фазу разделяли и

концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с 0-100% EtOAc/гептан с получением продукта (**194k**). MS (*m/z*): 544,18 $[M+H]^+$.

Стадия 12. Получение 12-(бензилокси)-6-(фторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**194-I-P1**), 12-(бензилокси)-6-(фторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**194-I-P2**), 12-(бензилокси)-6-(фторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**194-I-P3**) и 12-(бензилокси)-6-(фторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]-диазонин-10-карбоксамида (**194-I-P4**):

[0962] Указанные в заголовке соединения отделяли от хиральной системы SFC-IA, элюируя 30% IPA-NH 3, с получением **194-I-P1, 194-I-P2**, **194-I-P3** и **194-I-P4** в порядке возрастания времени удерживания каждого пика. MS (*m/z*): 544,18 $[M+H]^+$.

Стадия 13-1. Синтез 6-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**194-1**):

[0963] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным 6,12-дигидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил) 1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**11**), за исключением использования 12-(бензилокси)-6-(фторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**194-I-P1**) вместо 12-(бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**10a**). MS (*m/z*): 454,21

$[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,89 – 6,38 (m, 2H), 4,82 – 4,54 (m, 3H), 4,54 – 4,24 (m, 2H), 4,19 – 3,85 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 14,7, 1,7 Гц, 1H), 3,24 (dd, J = 13,7, 8,0 Гц, 1H), 2,41-2,22 (m, 2H), 2,02 – 1,77 (m, 1H), 1,63 (dd, J = 15,4, 7,0 Гц, 1H), 1,23 – 0,90 (m, 1H).

Стадия 13-2. Синтез 6-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**194-2**):

[0964] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным 6,12-дигидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил) 1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо [1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**11**), за исключением использования 12-(бензилокси)-6-(фторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (194-l-P2) вместо 12-(бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**10a**). MS (*m/z*): 454,26 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 6,69 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 4,71-4,33 (m, 6H), 4,05 – 3,84 (m, 1H), 3,77 – 3,50 (m, 1H), 3,03 (ddd, J = 13,9, 8,9, 5,5 Гц, 1H), 2,31 – 1,36 (m, 5H).

Стадия 13-3. Синтез 6-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**194-3**):

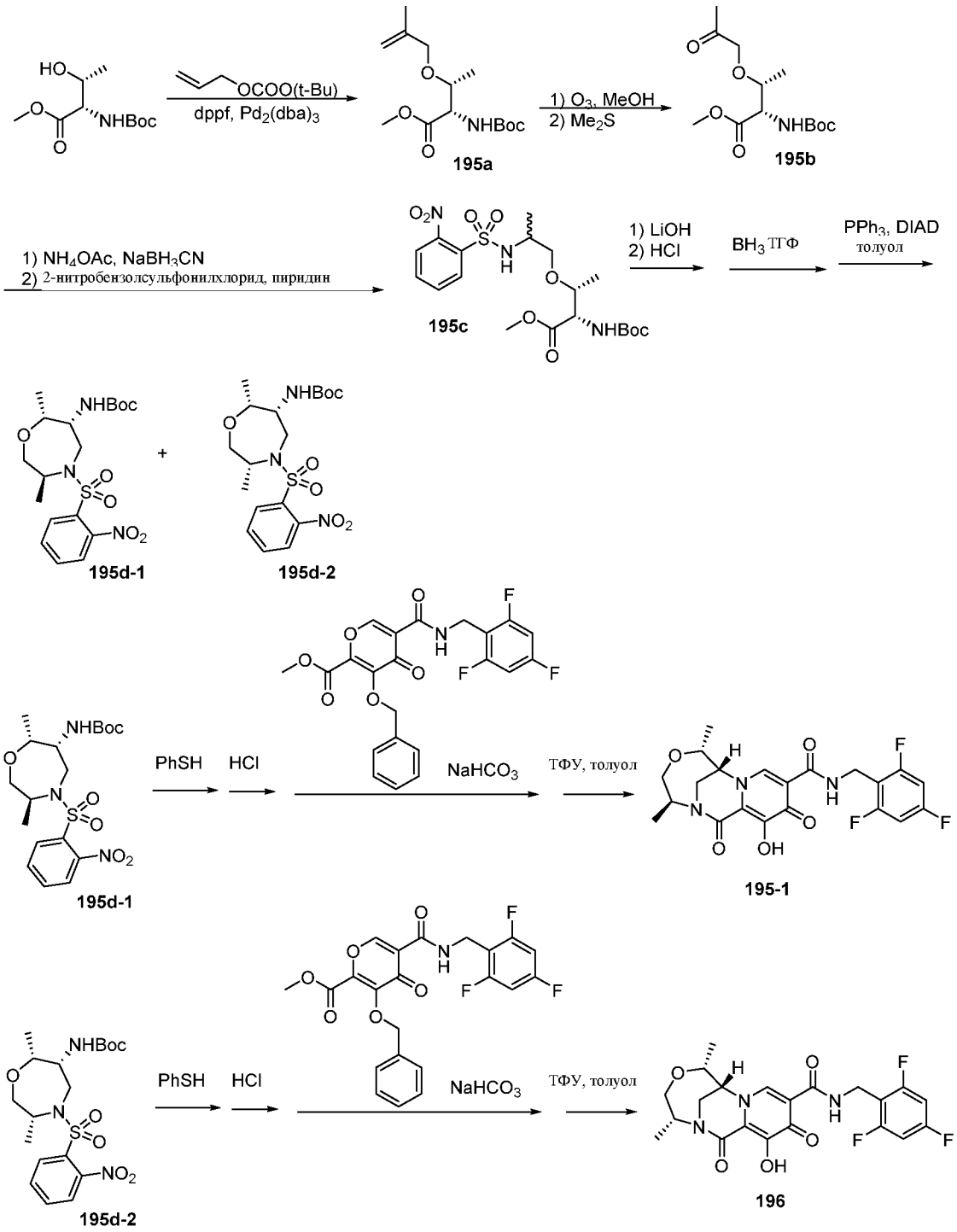
[0965] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным 6,12-дигидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**11**), за исключением использования 12-(бензилокси)-6-(фторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-

гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**194-l-P3**) вместо 12-(бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**10a**). MS (*m/z*): 454,24 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 6,69 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 4,71-4,33 (m, 6H), 4,05 – 3,84 (m, 1H), 3,77 – 3,50 (m, 1H), 3,03 (ddd, J = 13,9, 8,9, 5,5 Гц, 1H), 2,31 – 1,36 (m, 5H).

Стадия 13-4. Синтез 6-(фторметил)-12-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**194-4**):

[0966] Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным 6,12-дигидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамиду (**11**), за исключением использования 12-(бензилокси)-6-(фторметил)-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**194-l-P4**) вместо 12-(бензилокси)-6-гидрокси-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,4,5,6,7,11-гексагидро-3H-2,7-метанопиридо[1,2-a][1,4]диазонин-10-карбоксамида (**10a**). МС (*m/z*): ^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,45 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,89 – 6,38 (m, 2H), 4,82 – 4,54 (m, 3H), 4,54 – 4,24 (m, 2H), 4,19 – 3,85 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 14,7, 1,7 Гц, 1H), 3,24 (dd, J = 13,7, 8,0 Гц, 1H), 2,41-2,22 (m, 2H), 2,02 – 1,77 (m, 1H), 1,63 (dd, J = 15,4, 7,0 Гц, 1H), 1,23 – 0,90 (m, 1H).

Пример 192: (3S,6R,7R)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамид (195):



Синтез метил-N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(2-метилаллил)-L-треонината (**195a**):

[0967] Раствор L-Boc-Thr-OMe (703,2 мг, 3,01 ммоль) и трет-бутил-2-метилаллилкарбоната (1039 мг, 6,03 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) дегазировали путем помещения под вакуум и повторного наполнения N_2 (3×). К этому раствору добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен (335,3 мг, 0,605 ммоль) и

трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (278,3 мг, 0,304 ммоль) и снова дегазировали, после чего нагревали при 55 °C. Через 1,5 ч реакционную смесь охлаждали до кт и фильтровали с удалением любого нерастворимого материала. Фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-25% этилацетата в гексане с получением продукта. МС (*m/z*) 188,15 $[M+H-C_4H_8]^+$.

Синтез метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(2-оксопропил)-L-треонината (**195b**):

[0968] Раствор метил-N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(2-метилаллил)-L-треонината (**195a**) (672,9 мг, 2,34 ммоль) в метаноле (30 мл) перемешивали при -78 °C, при этом смесь барботировали озоном до появления синего цвета. После появления синего цвета добавляли Me_2S (10 мл) и реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 3 ч. Полученный раствор концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20-80% этилацетат в гексане с получением продукта. МС (*m/z*) 312,11 $[M+Na]^+$.

Синтез метил N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(2-((2-нитрофенил)сульфонамидо)пропил)-L-треонината (**195C**):

[0969] Раствор метил-N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(2-оксопропил)-L-треонината (**195b**) (638,6 мг, 2,21 ммоль) и ацетата аммония (1033,5 мг, 13,4 ммоль) в метаноле (3,3 мл) перемешивали при комнатной температуре, при этом добавляли цианоборгидрид натрия (134,3 мг, 2,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. После того, как реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в некотором количестве воды (20 мл), подкисляли с помощью 1 н. HCl (~1 мл) и затем разбавляли 5% Na_2CO_3 (20 мл) перед тем, как продукт экстрагировали дихлорметаном (3 x 40 мл). Экстракты объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали.

[0970] Остаток растворяли в пиридине (6,5 мл) и перемешивали при кт при добавлении 2-нитробензолсульфонилхлорида (514,7 мг, 2,32 ммоль). Через 30 мин при к.т. реакционную смесь концентрировали для удаления большей части избытка пиридина. После того, как остаток растворяли в этилацетате (~50 мл) и промывали 10% водным раствором лимонной кислоты, водную фракцию экстрагировали этилацетатом (50 мл x 1). Органические фракции объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 30-70% этилацетат в гексане с получением метил-N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(2-((2-нитрофенил)сульфонамидо)пропил)-L-треонината (**195c**): МС (*m/z*) 498,06 $[M+Na]^+$.

Синтез *трет*-бутил-((3S,4S,7S)-4,7-диметил-1-((2-нитрофенил)сульфонил) азепан-3-ил)карбамата (**195d-1**) и трет-бутил-((3S,4S,7R)-4,7-диметил-1-((2-нитрофенил)сульфонил)азепан-3-ил)карбамата (**195d-2**):

[0971] Раствор метил-N-(трет-бутоксикарбонил)-O-(2-((2-нитрофенил)сульфонамидо) пропил)-L-треонината (**195c**) (407,9 мг, 0,858 ммоль) в метаноле (4,3 мл) и тетрагидрофуране (4,3 мл) перемешивали при комнатной температуре, при этом добавляли 1 н. гидроксид лития (4,3 мл). Через 18 ч при к.т. реакционную смесь концентрировали для удаления большей части органического растворителя и подкисляли с помощью добавления 1 н. HCl (4,3 мл), после чего продукт экстрагировали этилацетатом (~25 мл x 2). После того, как экстракты промывали насыщенным солевым раствором (~25 мл x 1), органические фракции объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с получением неочищенной кислоты.

[0972] Неочищенную кислоту в тетрагидрофуране (2 мл) перемешивали при 0 °C при добавлении 1 М комплекса борантетрагидрофурана (1,1 мл). Через 5 мин реакционную

смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и добавляли дополнительный 1 М комплекс тетрагидрофурана с бораном (1 мл). Через 1 ч при комнатной температуре добавляли дополнительное количество 1 М комплекса боран-тетрагидрофуран (1 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) для удаления избытка борана, после чего добавляли карбонат калия (~1 г, 7,25 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (~323 мг, 1,48 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли 10% лимонной кислотой и продукт экстрагировали этилацетатом (25 мл x 2). После того, как экстракты промывали солевым раствором (25 мл x 1), две фракции объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 40%-100% этилацетата с получением 207,1 мг (53,9%) диастереомерной смеси: МС (*m/z*) 470,07 $[M+Na]^+$.

[0973] Раствор диастереомерной спиртовой смеси (207,1 мг, 0,463 ммоль) и трифенилфосфина (213,2 мг, 0,813 ммоль) в толуоле (93 мл, 5 мМ) перемешивали при комнатной температуре в виде раствора диизопропилазодикарбоксилата (0,14 мл, 0,711 ммоль) в толуоле (0,9 мл) добавляли в течение 45 мин. После добавления полученный раствор перемешивали 1 ч при к.т. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-100% этилацетата в гексане с получением двух диастереомеров по отдельности.

195d-1: 68,5 мг (34,5%): МС (*m/z*) 452,10 $[M+Na]^+$

195d-2: 82,0 мг (41,3%): МС (*m/z*) 452,05 $[M+Na]^+$

Синтез (3S,6R,7R)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (**195-1**):

[0974] Раствор *трет -бутил*-((3S,4S,7S)-4,7-диметил-1-((2-нитрофенил)сульфонил) азепан-3-ил)карбамата (195d-1) (68,5 мг, 0,15 ммоль), карбоната цезия (104,5 мг, 0,321 ммоль) и бензолэтиола (43,1 мг, 0,391 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Полученный раствор концентрировали и остаток растворяли в 4 н.HCl в 1,4-диоксане (5 мл). Через 1 ч при к.т. раствор концентрировали и упаривали один раз совместно с толуолом.

[0975] Смесь вышеуказанного остатка, метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4H-пиран-2-карбоксилата, 72,3 мг, 0,162 ммоль) и бикарбоната натрия (69,6 мг, 0,829 ммоль) в метаноле (8 мл) и воде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение выходных и при 50 °C в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (~20 мл x 2). Экстракты промывали солевым раствором (20 мл x 1), объединяли, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-15% метанолом в дихлорметане с получением продукта: МС (*m/z*) 542,10 $[M+H]^+$

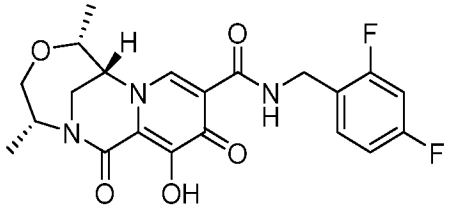
[0976] К раствору этого продукта в толуоле (0,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл) при кт. После перемешивания в течение 2 ч при к.т. реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в ДМФА и фильтровали перед очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 5um C18 110A, колонка LC 100 x 30 мм), элюируя 15-70% ацетонитрил (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 мин. Фракцию, содержащую продукт, сублимировали с получением указанного в заголовке соединения: МС (*m/z*) 452,13 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,30 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,27 (q, J = 1,9 Гц, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 11,3, 7,2 Гц, 1H), 3,75 (h, J = 6,8 Гц, 1H), 3,64 (dd, J = 11,3, 7,2 Гц, 1H),

3,48 (dd, J = 15,0, 2,3 Гц, 1H), 1,64 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,11 (d, J = 6,5 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,37, -111,15 (tt, J = 9,0, 6,1 Гц), -113,86 (t, J = 7,2 Гц).

Пример 193: Синтез (3R,6R,7R)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (196):

[0977] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным (3S,6R,7R)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо [1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамиду (**195**), за исключением использования *трет*-бутил-((3S,4S,7R)-4,7-диметил-1-((2-нитрофенил)сульфонил)азепан-3-ил)карбамата (**195d-2**) вместо *трет-бутил*-((3S,4S,7S)-4,7-диметил-1-((2-нитрофенил)сульфонил) азепан-3-ил)карбамата (**195d-1**) : МС (*m/z*) 452,12 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,92 – 6,76 (m, 2H), 4,74 (dp, J = 10,6, 6,8 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,30 (q, J = 2,6 Гц, 1H), 4,08 (dd, J = 12,9, 6,8 Гц, 1H), 3,89 (qd, J = 6,5, 2,7 Гц, 1H), 3,80 (dd, J = 15,3, 2,0 Гц, 1H), 3,74 (dd, J = 15,3, 2,8 Гц, 1H), 3,18 (dd, J = 12,9, 10,5 Гц, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,36, -111,20 (ddd, J = 15,2, 9,1, 6,1 Гц), -113,88 (p, J = 7,6 Гц).

Пример 194: Получение (3R,6R,7R)-N-(2,4-дифторбензил)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо[1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамида (197):



[0978] Указанное в заголовке соединение синтезировали способом, аналогичным (3R,6R,7R)-12-гидрокси-3,6-диметил-1,11-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,3,4,6,7,11-гексагидро-2,7-метанопиридо [1,2-d][1,4,7]оксадиазонин-10-карбоксамиду (**196**) с использованием метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4H-пиран-2-карбоксилата: МС (*m/z*) 434,16 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d_3) δ 10,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,41 (td, J = 9,2, 8,8, 6,4 Гц, 1H), 7,01 – 6,85 (m, 2H), 4,75 (dp, J = 10,5, 6,8 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,34 (q, J = 2,6 Гц, 1H), 4,09 (dd, J = 12,9, 6,8 Гц, 1H), 3,90 (qd, J = 6,4, 2,7 Гц, 1H), 3,86 – 3,65 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 12,9, 10,6 Гц, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонитрил-d_3) δ -77,34, -114,05 (ddd, J = 15,6, 8,8, 6,9 Гц), -116,43 – -116,70 (m).

Пример 195: Анализ противовирусной и цитотоксической активности на ВИЧ MT-4

Анализ противовирусного действия для клеток MT-4

[0979] Соединения тестировали в высокопроизводительном 384-луночном формате на их способность ингибировать репликацию ВИЧ-1 (IIIB) в клетках MT-4. Соединения серийно разбавляли (1:3) в ДМСО на 384-луночных полипропиленовых планшетах и дополнительно 200-кратно разбавляли в полной среде RPMI (10% FBS, 1% P/S), используя Biotek Micro Flow и акустический дозатор Labcyte ECHO. Каждый планшет содержал до 8 исследуемых соединений с отрицательным (без контроля лекарственного средства) и 5 μM AZT-положительных контролей. Клетки MT-4 предварительно инфицировали 10 мкл либо RPMI (ложно-инфицированные), либо свежим разведением 1:250 концентрированного вирусного стока HIV-1 IIIB. Инфицированные и неинфицированные клетки MT-4 дополнительно разбавляли в полной среде RPMI и добавляли в каждый планшет с помощью дозатора Micro Flow. После 5 дней инкубирования в увлажненном и термостатируемом инкубаторе (37 °C) в аналитические

планшеты добавляли Cell Titer Glo (Promega) и считывали показания хемилюминесценции с помощью считывателя планшетов Envision. Значения EC_{50} определяли как концентрацию соединения, которая вызывает уменьшение сигнала люминесценции на 50%, и рассчитывали с использованием сигмоидальной модели доза-ответ для построения аппроксимационных кривых.

Анализ цитотоксичности в клетках MT-4

[0980] Анализы проводили, как указано выше, за исключением того, что неинфицированные клетки MT-4 добавляли в каждую лунку, содержащую тестируемое соединение. Кроме того, в последний ряд каждого аналитического планшета добавляли 10μM пуромицина для оценки базового уровня цитотоксичности.

Пример 196: Анализ опосредованного сывороткой изменения противовирусной активности против ВИЧ для клеток MT-4, выполненный с применением репортерной конструкции

[0981] Для количественного определения количества связывания белка с человеческой сывороткой соединения серийно разводили (1:3) в ДМСО и акустически переносили на 384-луночные аналитические планшеты с помощью робота Labcyte ECHO. Каждый планшет содержал до 8 исследуемых соединений, включая отрицательный и положительный контроли (ДМСО, 5 мкМ AZT соответственно). Аналитические планшеты готовили в двух повторностях и тестировали либо с CCM (среда для культивирования клеток), либо с HS/CCM (среда для культивирования человеческой сыворотки/клеток). Клетки MT-4 сначала предварительно инфицировали репортерным вирусом pLai RLuc в течение 2 ч при 37 ° C, затем дополнительно разбавляли либо в CCM (среда RPMI, 10% FBS, 1% P/S), либо в HS/CCM (среда RPMI, 10% FBS, 50% HS, 1% P/S), а затем добавляли в каждую чашку с помощью дозатора Biotek Micro Flow. После 72-

часовой инкубации в увлажненном и термостатируемом инкубаторе (37 °C), во все аналитические планшеты добавляли Renilla Glo (Promega) и считывали показания хемилюминесценции с помощью считывателя планшетов Envision. Значения EC_{50} определяли как концентрацию соединения, которая вызывает уменьшение сигнала люминесценции на 50%, и рассчитывали с использованием сигмоидальной модели доза-ответ для построения аппроксимационных кривых. Для определения количества связывания белка кратное изменение EC_{50} (или изменение EC_{50}) рассчитывали путем деления EC_{50} (HS/CCM) / EC_{50} (CCM).

[0982] Соединения согласно настоящему описанию демонстрируют противовирусную активность в данном анализе, как показано ниже в таблице 1. Соответственно соединения согласно вариантам реализации, раскрытым в настоящем описании, могут быть пригодны для применения для лечения пролиферации ВИЧ, лечения СПИД или задержки наступления симптомов СПИД или ARC.

Таблица 1

№ соединения	**EC_{50} (нМ)**	**CC_{50} (нМ)**	**RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке**		
			CCM	**50% HS**	**Изменение EC_{50}**
1-1	16,5	>50000	3,64	4,85	1,3
1-2	5,7	20721	1,37	13,91	10,2
***рац.*-1**	3,9	>47853	НТ	НТ	
2	3,4	>47845	НТ	НТ	

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
3-1	4,2	>40240	0,85	71,52	84,4
3-2	5,4	>43345	1,60	3,86	2,4
4-1	6,4	23325	НТ	НТ	
4-2	4,8	10679	1,11	4,36	3,9
5-1	2	11077	0,235	1,24	5,3
5-2	2,9	19470	0,72	142,04	196,5
6	19,9	25381	НТ	НТ	
7	1,4	8807	0,28	1,47	5,2
8	1,5	20756	0,41	1,41	3,4
9	1,8	6606	0,33	1,684	5,1
10-1	3,2	37062	1,02	1141,8	1116,1
10-2	1	16065	0,27	5,04	18,7
11	7,2	>50000	НТ	НТ	
12	4,1	>50000	НТ	НТ	
13	1,3	17176	НТ	НТ	
14-1	3	22209	0,79	1,88	2,4
14-2	2,7	19928	0,5665	0,4138	0,7

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
15-1	1,7	18338	0,32	11,59	35,9
15-2	1,4	15304	0,29	4,32	15,1
16-1	2,1	14374	0,25	3,22	13,1
16-2	5,3	36178	0,85	82,5	97,1
17-1a	1,5	12903	НТ	НТ	
17-1b	1,2	10866	0,26	3,10	11,9
17-2b	1,2	10985	0,31	101,43	326,4
18	1,4	29387	НТ	НТ	
19	4	>50000	1,21	4,35	3,6
20	5,6	37193	1,83	33,44	18,3
21	21,4	10516	НТ	НТ	
22	16,2	11026	2,6393	359,8344	136,3
23	59,9	11980	НТ	НТ	
24	27,3	13791	НТ	НТ	
24-1	10,3	13564	НТ	НТ	
25	1,7	12551	0,1908	1,9216	10,1
25-1	1,3	11509	0,42	36,56	87,8

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
25-2	1,463	10839	0,285	1,142	4,007
26-1	1,4	15922	0,354	33,447	94,483
26-2	1,315	14384	0,353	2,29	6,484
27	> 100	10928	НТ	НТ	
28	13,5	>50000	НТ	НТ	
29	7	>50000	НТ	НТ	
30	6,9	1655	НТ	НТ	
31	> 100	>50000	НТ	НТ	
32	> 100	>50000	НТ	НТ	
33	7	>50000	НТ	НТ	
34	3,3	16352	2,06	9,56	4,6
35	1,5	4964	0,4235	44,379	104,8
36	2	17682	0,9168	7,16	7,8
37-1	21,4	10516	НТ	НТ	
37-2	1,2	12932	НТ	НТ	
38-1	16,3	11026	2,64	359,83	136,3
38-2	0,93	12819	НТ	НТ	

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
40-1	4,2	10966	0,784	15,2	19,4
40-2	1,3	10429	0,2565	1,104	4,3
41-1	1,6	15600	0,335	6,642	19,8
41-2	1,4	14327	0,26	0,968	3,7
42-1	1,6	7491	0,28	1,343	4,8
43-1	41,5029	8095,09	4,3509	146,894	33,762
43-2	1,5656	9153,77	0,2888	0,6471	2,241
44-1	1,7143	10675,1	0,6771	2,3294	3,440
44-2	2,3584	15093,6	0,2639	36,7682	139,326
45-1	1,66	6896,98	0,3592	2,5622	7,133
45-2	30,2907	8893,66	НТ	НТ	
46-1	90,1808	9243,32	НТ	НТ	
46-2	1,4061	12461,7	0,2038	2,9056	14,257
47-1	4,9335	11069	0,6818	25,7126	37,713
47-2	1,1557	8719,43	0,2475	1,0146	4,099
48-1	>33,9968	>13825,5	НТ	НТ	
48-2	2,3814	17623,5	0,3576	1,5217	4,255

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
49-1	36,4791	>15749,7	НТ	НТ	
49-2	2,3763	7198,79	0,2017	1,1149	5,528
50-1	1,3936	>13523,5	0,265	0,9483	3,578
50-2	32,4997	32295,8	НТ	НТ	
51	1,1661	4394,79	0,2148	2,1426	9,975
52-1	2,1501	13106,8	0,2451	6,1848	25,234
52-2	1,6848	5840,28	0,3836	2,1863	5,699
52-3	3,0542	15511,9	0,5886	114,386	194,336
52-4	1,3294	10251,2	0,2185	7,5383	34,500
53-1	2,1319	13201,3	0,5412	6,1285	11,324.
53-2	6,1991	28411,9	1,5767	2,2704	1,440
53-3	1,9369	11225,7	0,2232	75,2215	337,014
53-4	4,7227	>44439,9	0,6964	18,2792	26,248
54	35,9773	1461,26	НТ	НТ	
55-1	>89,3998	13022,9	НТ	НТ	
55-2	1,7959	7325,14	0,3124	1,318	4,219
56-1	3,9932	>39448	0,9668	1,9124	1,978

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
56-2	1,8588	17796,6	0,4008	1,0814	2,698
56-3	5,2398	16142,8	0,3121	13,2839	42,563
56-4	8,0928	30483,9	2,1575	15,3982	7,137
57-1	1,2217	6903,94	0,2281	2,357	10,333
57-2	1,7716	8911,35	0,3958	133,192.	336,513
58	0,9864	4150,27	0,25	1,674	6,696
59-1	1,5296	14950,9	0,3614	26,4155	73,092
59-2	2,1544	18793,7	0,5467	55,2076	100,983
60-1	1,7688	13875,4	0,4567	1,5982	3,499
60-2	1,9709	14014,7	0,3278	102,119	311,528
60-3	2,2327	14779,9	0,3762	14,7718	39,266
61-1	1,8541	10269,7	0,2057	72,0046	350,047
61-2	2,511	16921,8	0,1425	13,8153	96,949
62	1,271	3460,16	0,2923	4,2163	14,425
63-1	1,697	13831	0,4605	2,1551	4,680
63-2	8,1449	14345	НТ	НТ	
64-1	17,511	14798,4	НТ	НТ	

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
64-1	1,8112	12304,8	0,3187	3,3134	10,397
65-1	1,729	8803,93	0,2974	28,5257	95,917
65-2	1,662	8818,84	0,3408	3,4706	10,184
66-1	1,759	11138,1	0,2257	20,3357	90,101
66-2	1,6776	10415,4	0,2939	4,5498	15,481
67	2,435	23927	0,4373	1,49	3,407
68	1,2016	3582,46	0,2786	1,173	4,210
69	1,9526	36668,6.	0,1991	1,0555	5,301
70	1,4143	13305,3	0,3216	1,3223	4,112
71	2,1381	15023,4	0,3019	1,6648	5,514
72-1	1,5745	9990,49	0,2812	5,3609	19,064
72-2	4,272	12071	0,267	33,9942	127,319
73-1	5,1985	>50000	0,7154	0,897	1,254
73-2	1,8176	23088,5	0,2834	0,9188	3,242
74	1,5209	7282,09	0,4924	13,7527	27,930
75-1	3,7581	15064	0,5954	297,933	500,391
75-2	2,0852	26015,7	0,4731	2,1855	4,620

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
76	7,9887	23714,2	НТ	НТ	
77	2,1699	15139	0,7625	2,1291	2,792
78	9,5602	>50000	1,9344	3,7613	1,944
79-1	58,5033	>50000	19,4934	23,5172	1,206
79-2	17,6754	>50000	5,3345	6,6114	1,239
80-1	2,2408	10418	0,3479	0,6513	1,872
80-2	5,3482	13431,2	0,6178	7,5443	12,212
81-1	1,9611	23908,4	0,4657	0,6486	1,393
81-2	1,3471	11217,3	0,3037	0,7366	2,425
82-1	20,4772	>50000	4,4991	5,1564	1,146
82-2	9,5667	>50000	2,0893	3,0001	1,436
83-1	39,0323	>50000	8,1859	7,0836	0,865
83-2	12,7625	>50000	2,1459	2,0813	0,970
84	2,0148	37242,9	0,4269	1,3577	3,180
85-1	5,6415	>49893,8	1,0561	1,5656	1,482
85-2	5,8471	>49303,7	НТ	НТ	
86-1	27,0189	>30284,7	НТ	НТ	

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
86-2	1,1029	13670,1	0,2624	0,4997	1,904
87-1	6,087	>50000	НТ	НТ	
87-2	1,7405	>50000	НТ	НТ	
88	1,6118	>23363,4	0,2689	1,6221	6,032
89	2,3821	>47882,8	0,6695	4,3871	6,553
90-1	24,1091	>32641,1	НТ	НТ	
90-2	2,4192	>20829	0,361	1,2158	3,368
91	23,2445	>50000	НТ	НТ	
92-1	535,14	>50000	НТ	НТ	
92-2	2,0073	>39254,4	0,309	0,7718	2,498
93	2,2394	>40448	0,462	1,5453	3,345.
94	1,1501	13696,6	0,4106	1,7331	4,221
95	31,5104	>50000	5,1827	4,8359	0,933
96	18,1014	>50000	3,0937	3,3317	1,077
97-1	2,8464	6060,22	НТ	НТ	
97-2	6,0509	16260	НТ	НТ	
98	1,2675	14265,2	0,2843	19,248	67,703

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
99-1	1,5281	>22228,6	НТ	НТ	
99-2	3,021	>23444,8	НТ	НТ	
100	1,5795	9442,24	0,6311	1,775	2,813
101	1,5175	19491	0,2198	1,617	7,357
102	37,5089	>50000	НТ	НТ	
103-1	8,9698	>50000	НТ	НТ	
103-2	9,2042	>50000	НТ	НТ	
104-1	1,479	11939,9	0,3228	1,9889	6,161
104-2	35,3472	13969,1	НТ	НТ	
105	1,899	22298,7	НТ	НТ	
106	2,3221	6844,95	НТ	НТ	
107-1	15,1187	>50000	НТ	НТ	
107-2	12,1483	>50000	НТ	НТ	
108-1	0,9969	16138,7	0,1998	1,3121	6,567
108-2	0,9175	11845,4	0,3349	1,5468	4,619
109-1	1,8113	11327,4	0,5269	50,7701	96,356
109-2	1,4698	11818,7	0,2359	4,3422	18,407

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
110-1	1,9954	9868,68	0,3228	2,747	8,510
110-2	30,4848	6332,17	4,8116	53,7139	11,163
111-1	2,0089	5912,44	0,447	7,1154	15,918
111-2	56,851	9940,86	НТ	НТ	
112	0,7118	8028,02	0,182	27,8338	152,933
113	1,4222	16935,5	0,514	0,6202	1,207
114	2,2672	30489	0,7168	1,0436	1,456
115-1	1,4845	12153,2	0,2714	0,7128	2,626
115-2	2,5788	28067,8	НТ	НТ	
116-1	1,2026	16262,2	0,2683	1,3691	5,103
116-2	1,6357	9680,88	НТ	НТ	
117-1	1,9335	13268,3	0,3301	7,166	21,709
117-2	3,5287	15724,1	0,6029	1267,17	2101,791
118-1	0,7901	11522,9	0,2961	0,8808	2,975.
118-2	1,1698	11582,2	0,2494	0,5069	2,032
119-1	1,4988	15186	0,4315	62,3024	144,386
119-2	1,983	8483,29	0,5243	86,2519	164,509

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
120-1	3,5357	8986,12	0,3707	4,9645	13,392
120-2	>59,3595	11062,5	14,0291	238,69	17,014
121	1,7604	24771	0,235	0,505	2,149
122-1	2,5734	4735,96	0,5341	4,7769	8,944
122-2	14,4383	4770,25	3,7701	298,119	79,075
123-1	2,0494	13672,6	0,3156	3,674	11,641
123-2	1,9315	14557	0,2446	440,282	1800,008
124	2,7895	15437,2	НТ	НТ	
125	2,948.	10204,6	0,3284	1,9723	6,006
126	4,7536	15442	НТ	НТ	
127-1	1,378	5634,36	0,3244	2,9319	9,038
127-2	3,9334	13694,7	НТ	НТ	
128-1	2,1461	>47213	0,763	7,6094	9,973
128-2	7,3666	>50000	НТ	НТ	
129	1,5298	7439,4	0,3086	4,2136	13,654
130-1	1,5289	12157	0,2134	4,1657	19,521
130-2			НТ	НТ	

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
131	1,6815	10195,9	0,2502	10,9846	43,903
132-1	8,8316	>50000	НТ	НТ	
132-2	2,783	25724,3	НТ	НТ	
132-3	2,1399	24111,3	НТ	НТ	
133			0,5333	1,6556	3,104
134-1	3,2852	16241,4	НТ	НТ	
134-2	5,7021	10640,8	НТ	НТ	
135-1	3,3583	>50000	НТ	НТ	
135-2	4,7742	>50000	НТ	НТ	
136-1	39,8746	12419	НТ	НТ	
136-2	1,552	6545,11	0,3924	5,7141	14,562
137-1	2,6342	14729,8	0,1842	0,7073	3,840
137-2	2,0207	20664	0,1819	0,8205	4,511
138	3,1738	5018,92	0,7077	8,7019	12,296
139-1	14,8201	>50000	3,9339	84,3485	21,441
139-2	9,1146	>50000	НТ	НТ	
140-1	24,0951	14626,6	НТ	НТ	

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
140-2	1,9245	5230,63	0,3472	22,3881	64,482
141	>100	>50000	29,6111	198,922	6,718
142-1	1,9701	8415,1	0,3544	1,18	3,330
142-2	1,8664	13574,7	0,3627	2,8081	7,742
143-1	22,6592	>50000	4,749	132,466	27,893
143-2	12,7969	>50000	НТ	НТ	
144-1	1,6536	9179,34	0,2851	2,6289	9,221
144-2	1,9794.	13916,8	0,4688	4,4642	9,523
145	0,8221	8849,89	0,2177	0,9196	4,224
146	1,757	>50000	0,2265	1,1178	4,935
147	2,1391	6909,44	0,3752	3,64	9,701
148	1,6707	13841,3	0,1822	6,3387	34,790
149	1,5901	10021,4	0,2549	2,973.	11,663
150	1,9813	8487,89	0,1711	4,4132	25,793
151-1	4,2684	14682,7	0,729	1143,52	1568,615
151-2	1,7492	7203,1	0,4402	77,2201	16,402
152	4,0469	12031,9	НТ	НТ	

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
153	29,7938	5614,41	НТ	НТ	
154-1	1,6409	25708,3	0,2969	4,291	14,453
154-2	1,9412	15228,9	0,3057	7,1366	23,345
155-1	3,0511	39480,7	НТ	НТ	
155-2	4,4293	>41262,5	НТ	НТ	
156	1,7471	13691,7	0,1867	41,3025	221,224
157	5,3621	23691,5	1,6105	5,7498	3,570
158	1,6658	8825,72	0,3062	49,749	162,472
159	3,5226	>43568,6	0,9759	2,5602	2,623
160	1,5183	11378,3	0,3682	1,1935	3,241
161	2,1023	4631,34	0,3001	1,015	3,382
162-1	1,1448	16215,6	0,067	11,919	177,9
162-2	2,5844	14355,2	0,118	15,329	129,91
163-1	1,259	20186,2	0,0674.	11,9187	176,835
163-2	2,2876	13770,6	0,1183	15,3293	129,580
164	1,208	10399,5	0,3329	13,3338	40,053
165	1,0993	9610,76	0,3511	7,3266	20,868

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
166	2,499	15575	0,5830	1,625	2,787
167	3,231	18651	НТ	НТ	
168	1,747	13692	0,1870	41,303	220,87
169	1,398	11767	0,3220	2,887.	8,966
170	1,21	9862,3	НТ	НТ	
171	0,962	4193,6	0,387	8,497	21,956
172-1	2,4	15614	0,6890	42,748	62,044
172-2	1,471	12813	0,4170	2,615	6,271
173	1,235	12478	0,3630	13,888	38,259
174	1,26	11385	0,3460	58,433	168,88
175	1,287	7743	0,4120	20,934	50,811
176	0,8290	7770,8	0,263	16,736	63,635

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
177	0,9150	8544,5	0,294	11,072	37,66
178	2,136	16697	0,43	6,559	15,253
179	1,492	13137	0,335	0,803	2,397
180	1,208	10400	0,32	13,537.	42,303
181	1,085	9709,9	0,385	7,65	19,87
182	4,256	20352	НТ	НТ	
183	0,869	10477	0,262	5,715	21,813
184	1,038	9432,7	0,311	4,059	13,051
185	3,293	3548,1	0,984	4,876	4,955
186	0,612	11420	0,306	60,179	196,66
187	1,184	10752	0,383	44,043	115
188	1,185	12164	0,421	3,481.	8,268

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
189	1,56	12319	0,411	6,061	14,747
190	1,808	22825	0,434	14,176	32,664
191-1	2,61	11603	0,611	2,693	4,408
191-2	1,44	11828	0,361	1,932	5,352
192	0,913	5572,5	0,252	6,57	26,071
193	НТ	НТ	НТ	НТ	
194-1	1,393	10769	0,683	222,37	325,57
194-2	1,503	10513	0,378	2,992.	7,915
194-3	1,276	11481	0,554	139,14	251,16
194-4	1,746	11264	0,397	3,477	8,758
195	1,729	16700	0,441	10,448	23,692
196	2,08	25856	0,469	14,315	30,522

№ соединения	EC_{50} (нМ)	CC_{50} (нМ)	RLuc для оценки изменения противовирусной активности в сыворотке		
			CCM	50% HS	Изменение EC_{50}
197	1,49	22379	0,589	8,35	14,177

Н/Т: не тестировалось

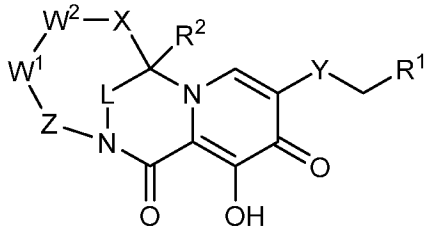
[0983] Данные в таблице 1 представляют собой среднее по времени для каждого измерения, проведенного для каждого соединения. Для некоторых соединений были проведены многочисленные измерения.

[0984] Все патенты США, публикации заявок на патент США, заявки на патенты США, иностранные патенты, иностранные заявки на патент и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки до той степени, в которой они не противоречат настоящему описанию.

[0985] Из вышеизложенного следует понимать, что, хотя в настоящем описании в целях иллюстрации были описаны конкретные варианты реализации изобретения, допускаются различные модификации изобретения без отступления от сущности и объема настоящего описания. Соответственно, настоящее описание не ограничено ничем, кроме как прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (**I**):



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой H или $C_{6\text{-}10}$арил, где $C_{6\text{-}10}$арил необязательно замещен одним-четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, $C_{1\text{-}6}$алкил, $C_{1\text{-}4}$галогеналкил, циано, –O–$C_{1\text{-}4}$алкил или $C_{1\text{-}4}$алкил-O-$C_{1\text{-}4}$алкил;

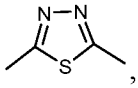
R^2 представляет собой H, $C_{1\text{-}6}$алкил или $C_{1\text{-}4}$галогеналкил;

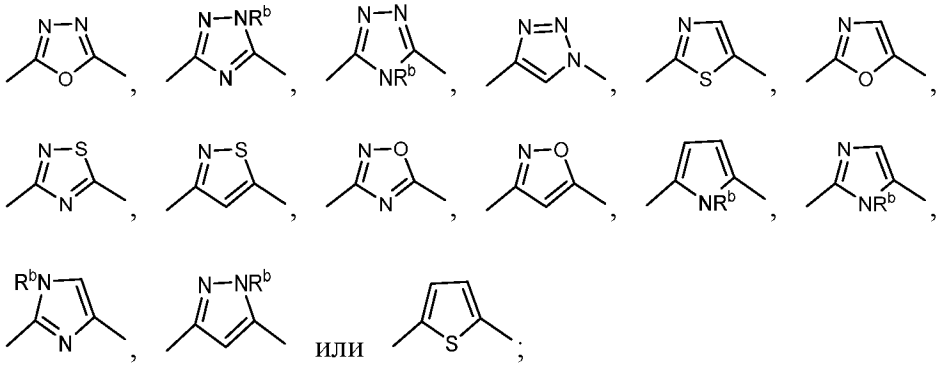
L представляет собой $–CR^{3a}R^{3b}–$, –C(O)–, $–SO_2–$, $–CH_2–CH_2–$ или $–N(R^a)–$;

W^1 представляет собой связь или $–CR^{4a}R^{4b}–$;

W^2 представляет собой $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, –O–, $–S(O)_n–$, –C(O)–, –C(O)O–, –C(O)NH–, $–CR^{5a}R^{5b}–N(R^7)–$, $–CR^{5a}R^{5b}–O–$, $–CR^{5a}R^{5b}–S(O)_n–$, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)–$, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)O–$, $–CR^{5a}R^{5b}–OC(O)–$, $-CR^{5a}R^{5b}–C(O)NH–$ или $–CR^{5a}R^{5b}–NHC(O)–$;

X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$;

Y представляет собой –C(O)NH– или Q, где Q представляет собой  ,



Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–$, $–CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}–$ или $–CR^{10a}=CR^{10b}–$;

R^{3a} и R^{3b} независимо представляют собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или –O–C_{1-4}алкил; или необязательно:

R^{3a} и R^{3b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A2}, где каждый R^{A2} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил;

R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген, гидроксил, циано, –O–C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил; или необязательно:

R^{5a} и R^{5b} или R^{5c} и R^{5d} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; или

R^{5a} и R^{5c} или R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил;

каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил; необязательно:

R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, или 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, или 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где частично ненасыщенное конденсированное кольцо, конденсированное ароматическое кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно

замещено одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c;

R^{8a} и R^{8b} каждый независимо представляет собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген; или необязательно:

R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; или необязательно:

R^{8a} представляет собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген; и

R^{8b} и один из R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} и R^7 вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил; или

R^{8b} и R^2 вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

конденсированное кольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген; или необязательно:

R^{9a} и R^{9b} или R^{9c} и R^{9d} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное спирокольцо, содержащее 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A6}, где каждый R^{A6} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; или

R^{9a} и R^{9c} или R^{9b} и R^{9d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, где конденсированное кольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A6}, где каждый R^{A6} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил; или

один из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} и один из R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} и R^{7} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где

конденсированное кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A6}, где каждый R^{A6} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил; или необязательно:

R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, или 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, или 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где частично ненасыщенное конденсированное кольцо, конденсированное ароматическое кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^a независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c;

R^b представляет собой H или C_{1-4}алкил;

R^c представляет собой C_{1-4}алкил или –O–C_{1-4}алкил; и

каждый n представляет собой 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из группы, состоящей из H, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$ и $–CH_2F$, или R^2 и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное конденсированное карбоциклическое кольцо.

3. Соединение по пп. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из группы, состоящей из H, $–CH_3$, $–CH_2CH_3$ и $–CH_2F$.

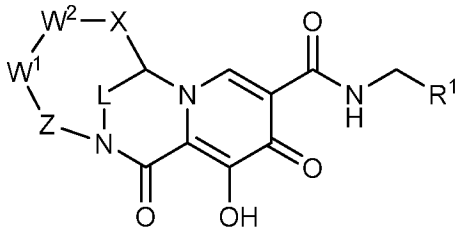
4. Соединение по пп. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное конденсированное карбоциклическое кольцо.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H или C_{1-4}алкил.

6. Соединение по пп. 1 или 5, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H или метил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой –C(O)NH–.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (**II**):

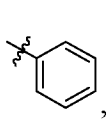
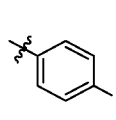
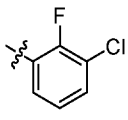
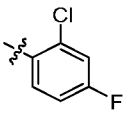
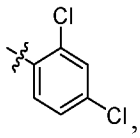
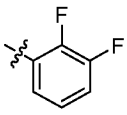
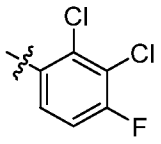
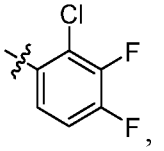
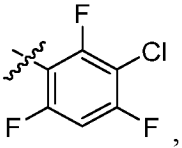
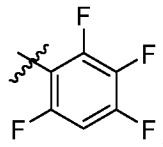
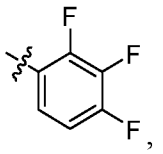
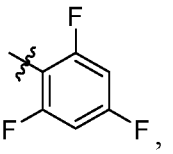
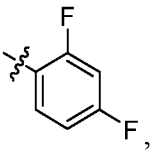
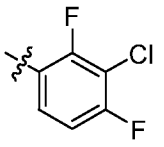
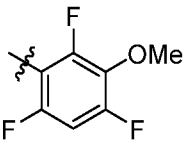


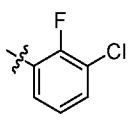
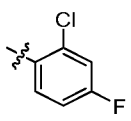
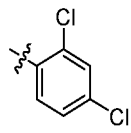
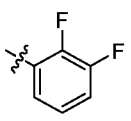
II

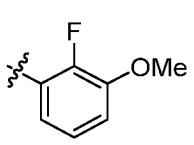
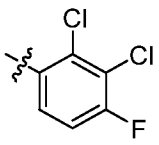
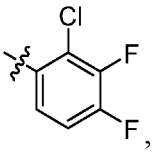
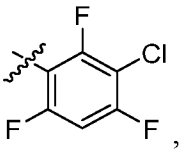
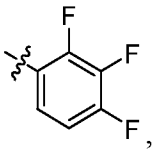
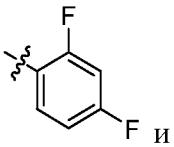
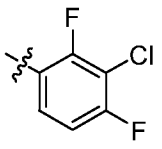
9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним-четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано, –O–C_{1-4}алкил или C_{1-4}алкил-O-C_{1-4}алкил.

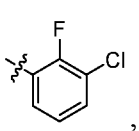
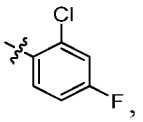
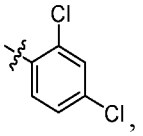
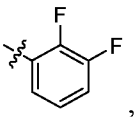
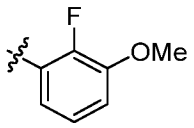
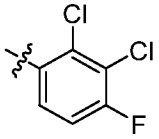
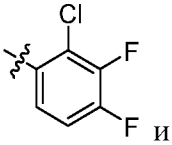
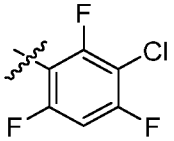
10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или –O–C_{1-4}алкил.

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя R^{A1}, где каждый R^{A1} независимо представляет собой галоген или -O-C_{1-4}алкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , и  .

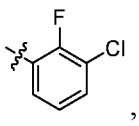
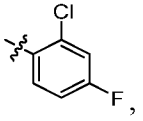
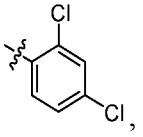
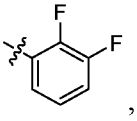
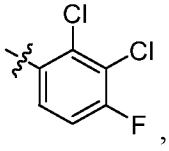
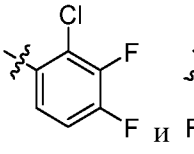
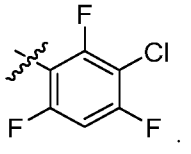
13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,







и


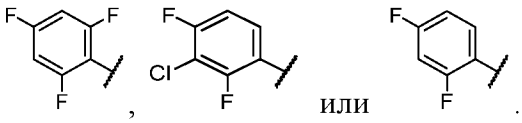
14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из







и


15. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя галогенами.

16. Соединение по любому из пп. 1-11 и 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой фенил, замещенный двумя или тремя галогенами, выбранными из хлора и фтора.

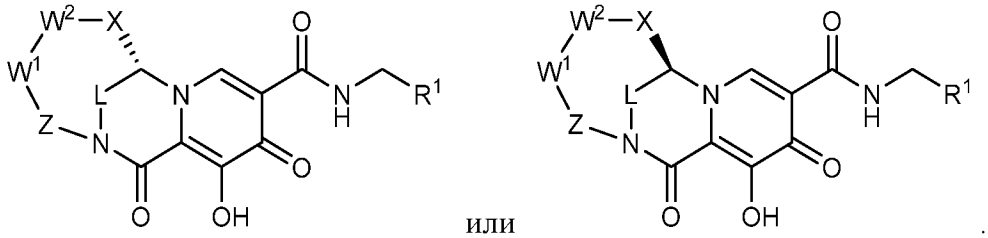
17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из







и

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой



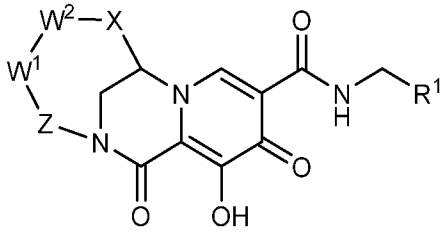
19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой $–CH_2–$, $–CH(CH_3)–$, –C(O)– или $–CH_2–CH_2–$.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу:



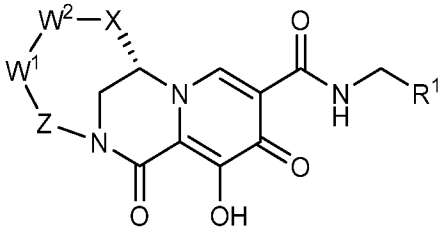
IIIa **IIIb**

21. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (**IV**):

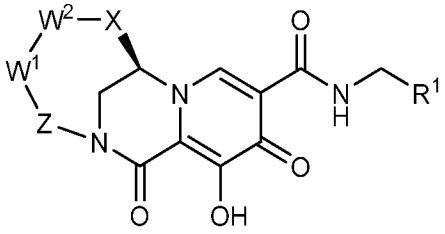


IV

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу:

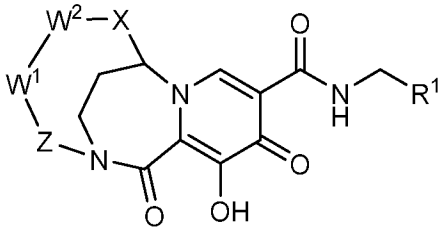


или



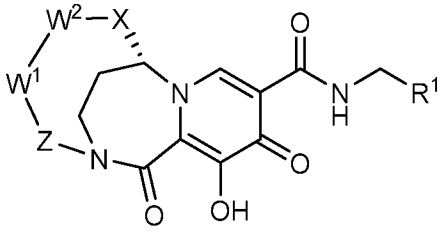
Va **Vb**

23. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (**VI**):

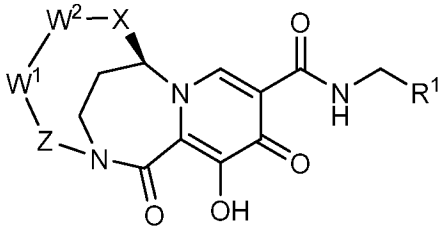


VI

24. Соединение по любому из пп. 1-19 и 23 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу:



или



VIIa **VIIb**

25. Соединение по любому из пп. 1-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^1 представляет собой связь или $–CR^{4a}R^{4b}–$; где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, C_{1-6}алкил или галоген.

26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^1 представляет собой связь или $–CR^{4a}R^{4b}–$; где R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой H, $–CH_3$ или галоген.

27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^1 представляет собой связь, $–CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, $–CH(CH_3)–$ или $–CF(CH_3)–$.

28. Соединение по любому из пп. 1-25 и 27 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^1 представляет собой связь, $–CH_2–$, $–CF_2–$ или –CH(F)–.

29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^2 выбран из группы, состоящей из $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, –O–, $–S(O)_n–$, –C(O)–, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)–$ и $–CR^{5a}R^{5b}–O–$; где

каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген, гидроксил, циано, $–O–C_{1-4}$алкил или C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил; или

R^{5a} и R^{5b}, R^{5c} и R^{5d}, R^{5a} и R^{5c}, или R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил;

каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-4}алкил; или

R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо или (ii) 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо или 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c;

R^c представляет собой C_{1-4}алкил; и

n представляет собой 0, 1 или 2;

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^2 выбран из группы, состоящей из $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, –O–, $–S(O)_n–$, –C(O)–, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)–$ и $–CR^{5a}R^{5b}–O–$; где

каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, галоген, гидроксил, циано, $–O–C_{1-4}$алкил или C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил; или

R^{5a} и R^{5b}, R^{5c} и R^{5d}, R^{5a} и R^{5c}, или R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо, необязательно замещенное одним-тремя R^{A3}, где каждый R^{A3} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил;

каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-4}алкил; или

R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) конденсированное фенильное кольцо или (ii) 5-6-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где конденсированное фенильное кольцо или 5-6-членное конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c;

Rc представляет собой C_{1-4}алкил; и

n представляет собой 0, 1 или 2;

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^2 выбран из группы, состоящей из $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, –O–, $–S(O)_n–$, –C(O)–, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)–$ и $–CR^{5a}R^{5b}–O–$; где

каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой H, C_{1-4}алкил, галоген, гидроксил или $–O–C_{1-4}$алкил; или

R^{5a} и R^{5b}, R^{5c} и R^{5d}, R^{5a} и R^{5c} или R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо;

каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген или C_{1-4}алкил; или

R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) конденсированное фенильное кольцо или (ii) 5-6-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где конденсированное фенильное кольцо или 5-6-членное конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил;

R^7 представляет собой H, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил, $C(O)R^c$ или SO_2R^c;

R^c представляет собой C_{1-4}алкил; и

n представляет собой 0 или 1.

32. Соединение по любому из пп. 1 - 31 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^2 выбран из группы, состоящей из $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, –O–, $–S(O)_n–$, –C(O)–, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)–$ и $–CR^{5a}R^{5b}–O–$; где

каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой H, $–CH_3$, галоген, гидроксил или $–OCH_3$; или

R^{5a} и R^{5b}, R^{5c} и R^{5d}, R^{5a} и R^{5c} или R^{5b} и R^{5d} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо;

каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген или CH_3; или

R^{6a} и R^{6b} вместе с атомами, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) конденсированное фенильное кольцо или (ii) 5-членное

конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, где конденсированное фенильное кольцо или 5-членное конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя R^{A4}, где каждый R^{A4} независимо представляет собой галоген или CH_3;

R^7 представляет собой H, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CF_3$, $–C(O)R^c$ или $–SO_2R^c$;

R^c представляет собой $–CH_3$; и

n представляет собой 0 или 1.

33. Соединение по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^2 выбран из группы, состоящей из $–CR^{5a}R^{5b}–$, $–CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}–$, $–CR^{6a}=CR^{6b}–$, $–N(R^7)–$, –O–, $–S(O)_n–$, –C(O)–, $–CR^{5a}R^{5b}–C(O)–$ и $–CR^{5a}R^{5b}–O–$; где

каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой H, $–CH_3$, галоген, гидроксил или $–OCH_3$;

каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген или $–CH_3$;

R^7 представляет собой H, $–CH_3$, $–CH(CH_3)_2$, $–CF_3$, $–C(O)R^c$ или $–SO_2R^c$;

R^c представляет собой $–CH_3$; и

n представляет собой 0 или 1.

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где W^2 представляет собой $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, –CH=CH–, , –NH–, $–N(CH_3)–$, $–N(CH(CH_3)_2)–$, $–N(C(O)CH_3)–$, $–N(SO_2CH_3)–$, –O– или $–CH_2–O–$.

35. Соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $–CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, –CH(OH)–, $–CH(CH_3)–$, $–CH(CH_2F)–$ или $–CF(CH_3)–$.

36. Соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $–CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, –CH(OH)–, $–CH(CH_3)$ или $–CF(CH_3)–$.

37. Соединение по любому из пп. 1-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, $–O–C_{1-4}$алкил, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген; или

R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил.

38. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, $–O–C_{1-4}$алкил, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген; или

R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо, где 3-5-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил.

39. Соединение по любому из пп. 1-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} независимо представляют собой H, гидроксил, $–O–C_{1-4}$алкил, C_{1-4}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген, или R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо.

40. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой связь, $–CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, –CH(Cl)–, –CH(OH)–, $–C(CH_2F)(H)–$, $–C(CH_2F)(OH)–$, $–C(CH_3)(OH)–$, $–CH(OCH_3)–$, $–C(CH_2CH_3)(OCH_3)–$, $–C(CH_2CH_3)(OH)–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH(CH_2CH_3)–$, $–CF(CH_3)–$, $–CF(CH_2CH_3)–$ или $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиропропановое кольцо.

41. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой связь, $–CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, –CH(Cl)–, –CH(OH)–, $–C(CH_2F)(H)–$, $–C(CH_2F)(OH)–$, $–C(CH_3)(OH)–$, $–CH(OCH_3)–$, $–C(CH_2CH_3)(OCH_3)–$, $–C(CH_2CH_3)(OH)–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH(CH_2CH_3)–$, $–CF(CH_3)–$ или $–CF(CH_2CH_3)–$.

42. Соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой связь, $–CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, –CH(Cl)–, –CH(OH)–, $–C(CH_2F)(OH)–$, $–C(CH_3)(OH)–$, $–CH(OCH_3)–$, $–C(CH_2CH_3)(OCH_3)–$, $–C(CH_2CH_3)(OH)–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH(CH_2CH_3)–$, $–CF(CH_3)–$, $–CF(CH_2CH_3)–$ или $–CR^{8a}R^{8b}–$, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклопропановое кольцо.

43. Соединение по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой связь, $–CH_2–$, $–CF_2–$, –CH(F)–, –CH(Cl)–, –CH(OH)–, –

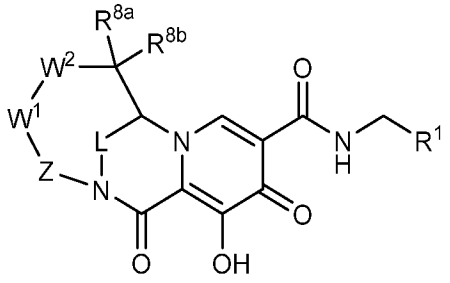
$C(CH_2F)(OH)$–, $–C(CH_3)(OH)$–, $–CH(OCH_3)$–, $–C(CH_2CH_3)(OCH_3)$–, $–C(CH_2CH_3)(OH)$–, $–CH(CH_3)$–, $–CH(CH_2CH_3)$–, $–CF(CH_3)$– или $–CF(CH_2CH_3)$–.

44. Соединение по любому из пп. 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $–CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирокольцо, содержащее от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4} галогеналкил.

45. Соединение по любому из пп. 1-38 и 44, или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $–CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-5-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо, где 3-5-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо необязательно замещено одним-четырьмя R^{A5}, где каждый R^{A5} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил.

46. Соединение по любому из пп. 1-39, 44 и 45 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $–CR^{8a}R^{8b}$–, где R^{8a} и R^{8b} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное спирокарбоциклическое кольцо.

47. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (**VIII**):



VIII.

48. Соединение по любому из пп. 1-47 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–$, $–CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}–$ или $–CR^{10a}=CR^{10b}–$; где

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген; или

R^{9a} и R^{9b} или R^{9c} и R^{9d} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, выбранных из N, O и S, где спирокольцо необязательно замещено одним-тремя R^{A6}, где каждый R^{A6} независимо представляет собой галоген, C_{1-4}алкил или C_{1-4}галогеналкил;

R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил; или

R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, содержащее 0 гетероатомов или 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, (ii) 5-10-членное конденсированное ароматическое кольцо, или (iii) 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где 5-10-членное частично ненасыщенное конденсированное кольцо, 5-10-членное конденсированное

ароматическое кольцо или 5-10-членное конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено от одного до четырех R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил.

49. Соединение по любому из пп. 1-48 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–$, $–CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}–$ или $–CR^{10a}=CR^{10b}–$; где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген; или

R^{9a} и R^{9b} или R^{9c} и R^{9d} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное насыщенное спирокарбоциклическое кольцо;

R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил; или

R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) конденсированное фенильное кольцо или (ii) 5-6-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где конденсированное фенильное кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-двумя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или C_{1-4}алкил.

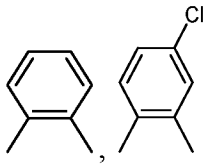
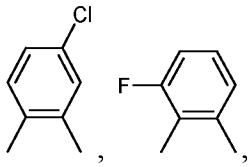
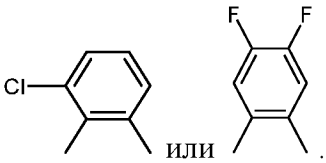
50. Соединение по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $–CR^{9a}R^{9b}–$, $–CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}–$ или $–CR^{10a}=CR^{10b}–$; где

каждый из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} независимо представляет собой H, CH_3, CH_2CH_3, CHF_2 или галоген; или

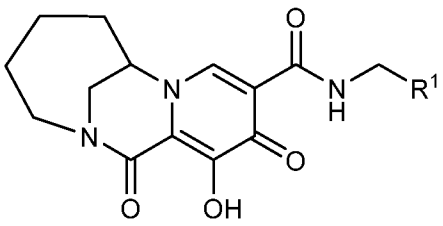
R^{9a} и R^{9b} или R^{9c} и R^{9d} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членное карбоциклическое кольцо;

R^{10a} и R^{10b} независимо представляют собой H, галоген или CH_3; или

R^{10a} и R^{10b} вместе с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют (i) конденсированное фенильное кольцо или (ii) 5-6-членное конденсированное гетероароматическое кольцо, содержащее от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где конденсированное фенильное кольцо или конденсированное гетероароматическое кольцо необязательно замещено одним-двумя R^{A7}, где каждый R^{A7} независимо представляет собой галоген или CH_3.

51. Соединение по любому из пп. 1-50 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой $–CH_2–$, $–CH(CH_3)–$, $–CH_2–CH_2–$,  ,  ,  .

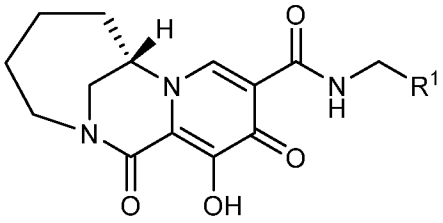
52. Соединение по любому из пп. 1-51, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (**IX**):



IX

или его фармацевтически приемлемая соль.

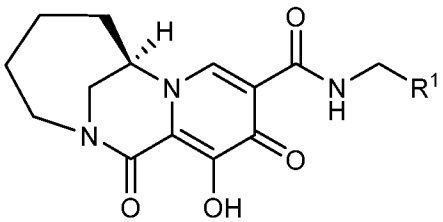
53. Соединение по любому из пп. 1-52, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (**IXa**):



IXa

или его фармацевтически приемлемая соль.

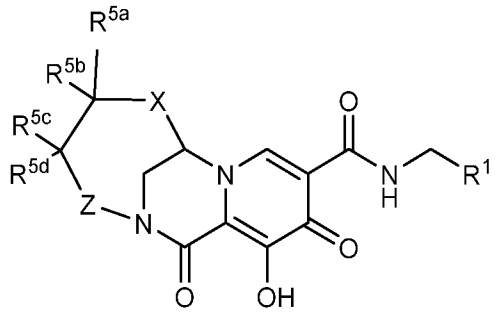
54. Соединение по любому из пп. 1-52, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (**IXb**):



IXb

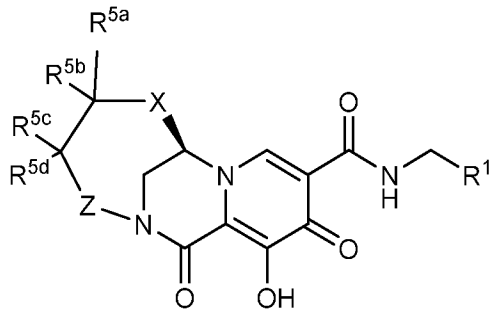
или его фармацевтически приемлемая соль.

55. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (**X**):



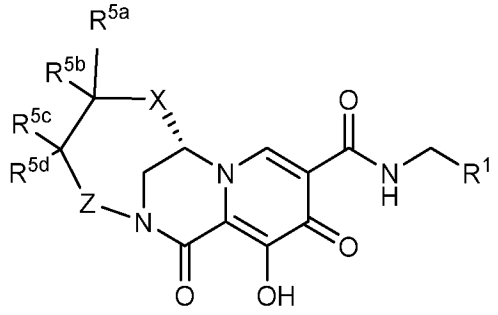
Формула (**X**).

56. Соединение по любому из пп. 1-19 и 55 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (**Xa**):



Формула (**Xa**).

57. Соединение по любому из пп. 1-19 и 55 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (**Xb**):



Формула (**Xb**).

58. Соединение по любому из пп. 55-57, отличающееся тем, что X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$; где R^{8a} и R^{8b} каждый независимо представляет собой H, гидроксил, $–O–C_{1-4}$алкил, C_{1-4} алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген.

59. Соединение по любому из пп. 55-58, отличающееся тем, что X представляет собой связь.

60. Соединение по любому из пп. 55-58, отличающееся тем, что X представляет собой-$CR^{8a}R^{8b}–$; где R^{8a} и R^{8b} каждый независимо представляет собой H, гидроксил, $–O–C_{1-4}$алкил, C_{1-4} алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген.

61. Соединение по любому из пп. 55-58 и 60, отличающееся тем, что X представляет собой -$CR^{8a}R^{8b}–$; где R^{8a} и R^{8b} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген.

62. Соединение по любому из пп. 55-58, 60 и 61, отличающееся тем, что R^{8a} и R^{8b} каждый независимо представляет собой H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ или галоген.

63. Соединение по любому из пп. 55-62, отличающееся тем, что Z представляет собой – $CR^{9a}R^{9b}–$ или $–CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}$; где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил или C_{1-4}галогеналкил.

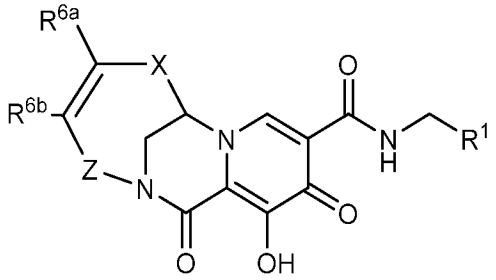
64. Соединение по любому из пп. 55-63, отличающееся тем, что Z представляет собой – $CR^{9a}R^{9b}–$.

65. Соединение по любому из пп. 55-63, отличающееся тем, что Z представляет собой – $CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}–$.

66. Соединение по любому из пп. 55-65, отличающееся тем, что каждый из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} независимо представляет собой H, $-CH_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.

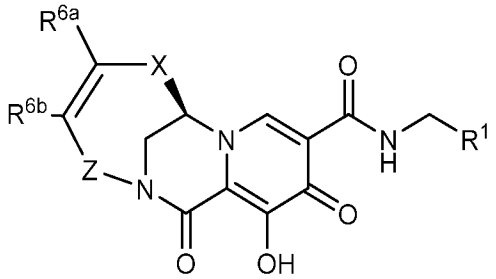
67. Соединение по любому из пп. 55-66, отличающееся тем, что каждый R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил.

68. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (**XI**):



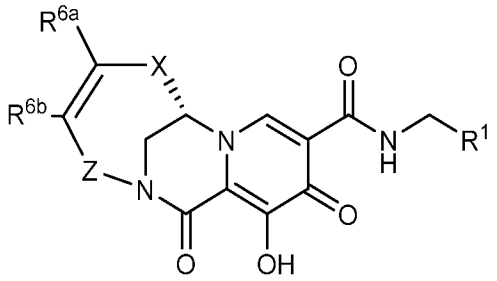
Формула (**XI**).

69. Соединение по любому из пп. 1-19 и 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (**XIa**):



Формула (**XIa**).

70. Соединение по любому из пп. 1-19 и 68 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (**XIb**):



Формула (**XIb**).

71. Соединение по любому из пп. 68-70, отличающееся тем, что X представляет собой связь или $–CR^{8a}R^{8b}–$; где R^{8a} и R^{8b} каждый независимо представляет собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4} алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген.

72. Соединение по любому из пп. 68-71, отличающееся тем, что X представляет собой связь.

73. Соединение по любому из пп. 68-71, отличающееся тем, что X представляет собой -$CR^{8a}R^{8b}–$; где R^{8a} и R^{8b} каждый независимо представляет собой H, гидроксил, –O–C_{1-4}алкил, C_{1-4}алкилен-O-C_{1-4}алкил, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил, циано или галоген.

74. Соединение по любому из пп. 68-71 и 73, отличающееся тем, что X представляет собой -$CR^{8a}R^{8b}–$; где R^{8a} и R^{8b} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил, C_{1-4}галогеналкил или галоген.

75. Соединение по любому из пп. 68-71, 73 и 74, отличающееся тем, что R^{8a} и R^{8b} каждый независимо представляет собой H, -CH_3, -CHF_2, -CH_2F или галоген.

76. Соединение по любому из пп. 68-75, отличающееся тем, что Z представляет собой –$CR^{9a}R^{9b}–$ или $–CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}$; где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} каждый независимо представляет собой H, C_{1-6}алкил или C_{1-4}галогеналкил.

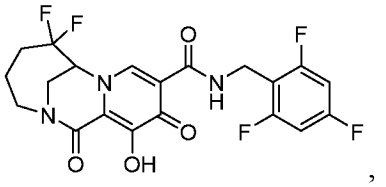
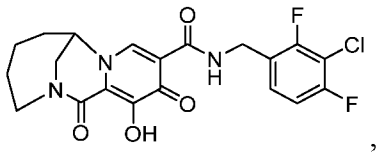
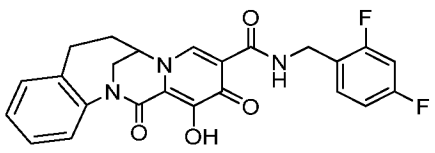
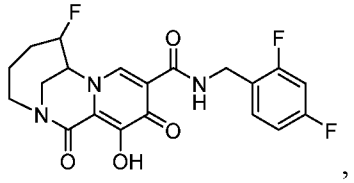
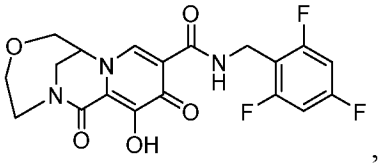
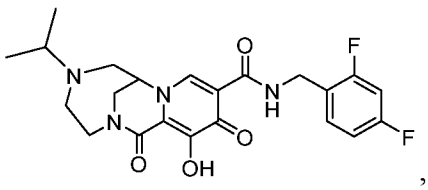
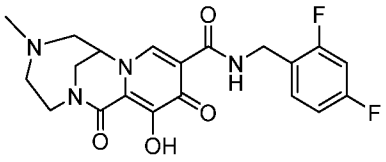
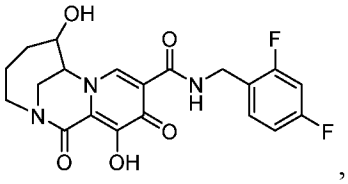
77. Соединение по любому из пп. 68-76, отличающееся тем, что Z представляет собой –$CR^{9a}R^{9b}$–.

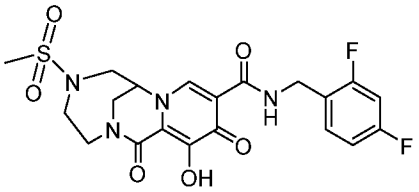
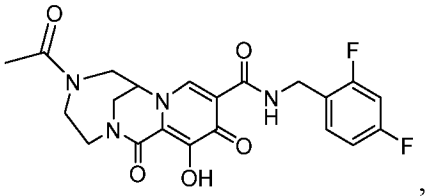
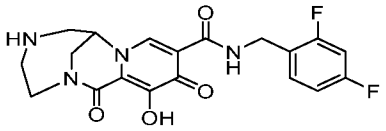
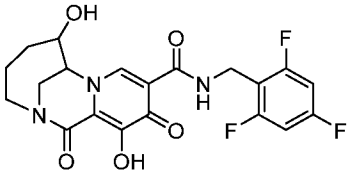
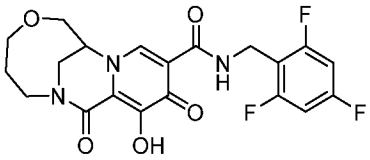
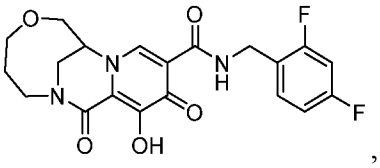
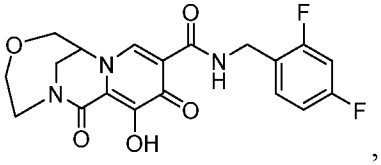
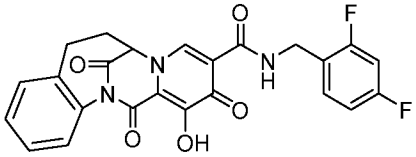
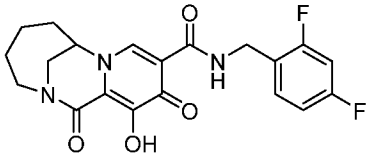
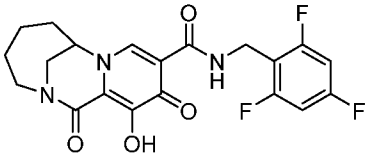
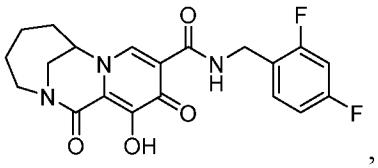
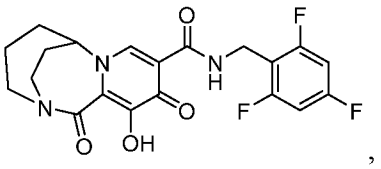
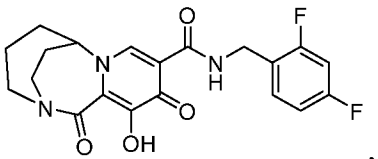
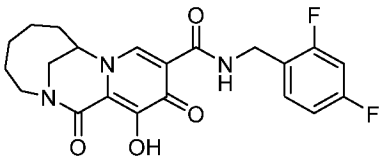
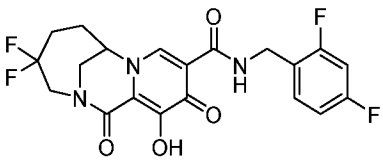
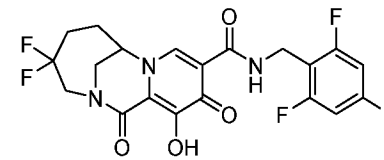
78. Соединение по любому из пп. 68-76, отличающееся тем, что Z представляет собой –$CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}$–.

79. Соединение по любому из пп. 68-78, отличающееся тем, что каждый из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9d} независимо представляет собой H, $-CH_3$, $-CHF_2$ или $-CH_2F$.

80. Соединение по любому из пп. 68-79, отличающееся тем, что каждый R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-4}галогеналкил или C_{1-6}алкил.

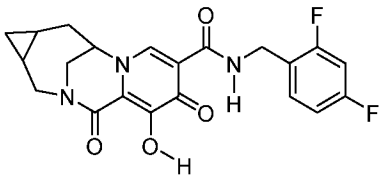
81. Соединение, имеющее формулу


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

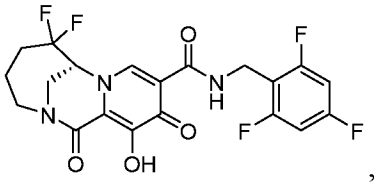
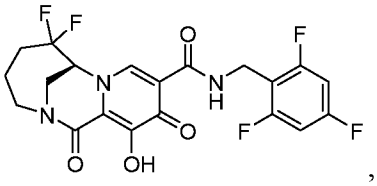
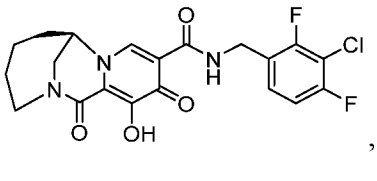
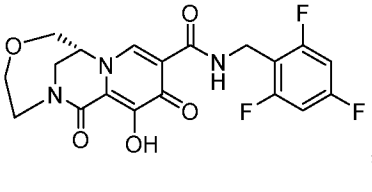
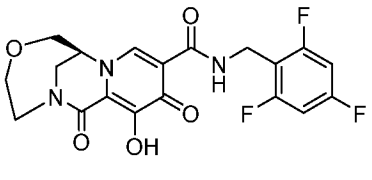
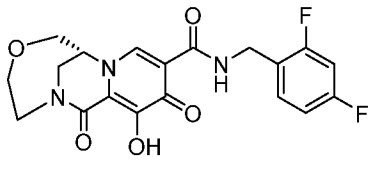
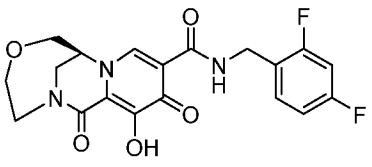
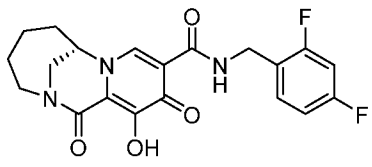
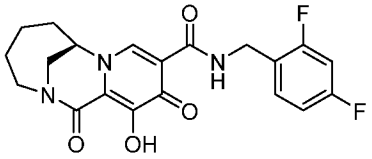
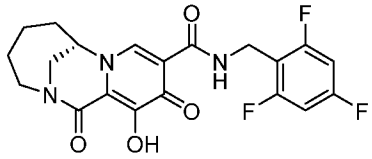
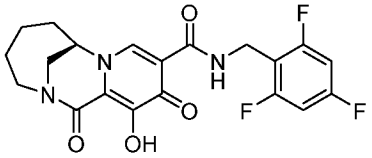
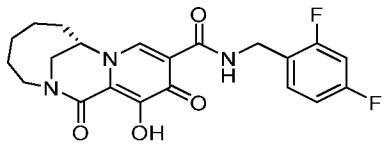
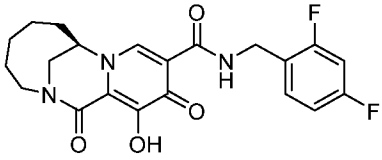
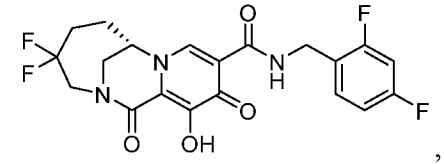
,

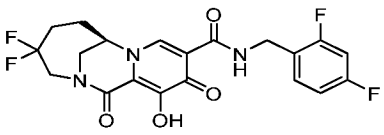
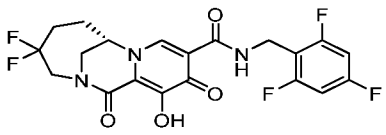
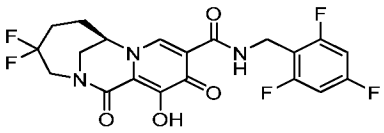
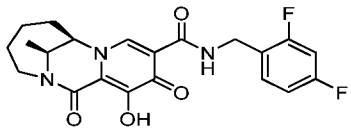
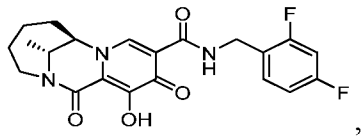
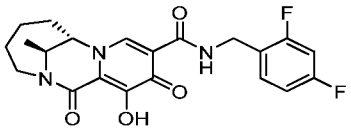
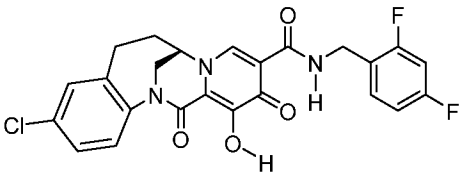
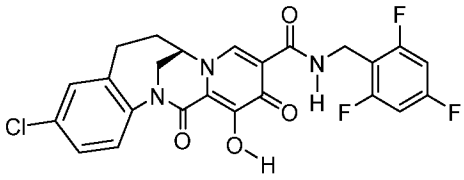
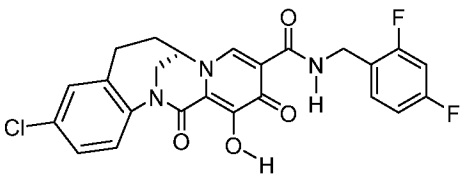
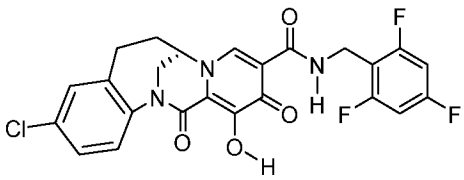
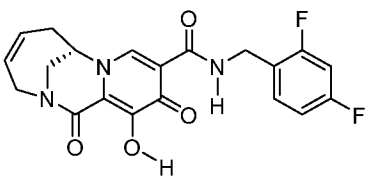
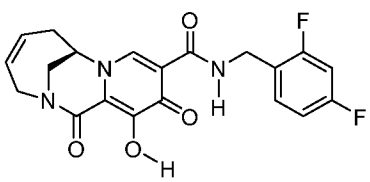
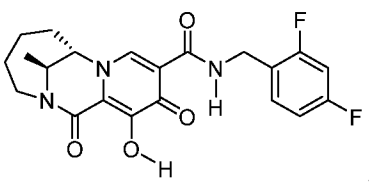
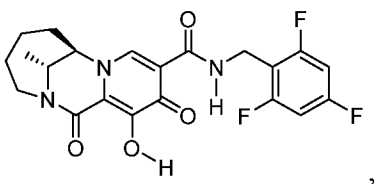
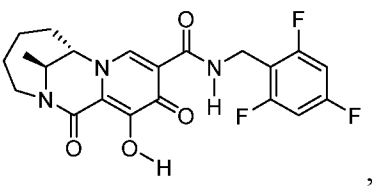
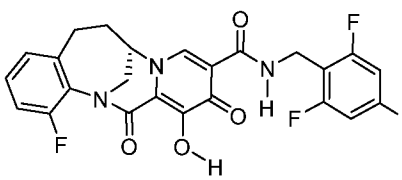
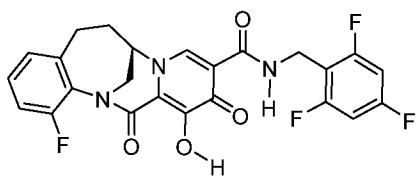
,

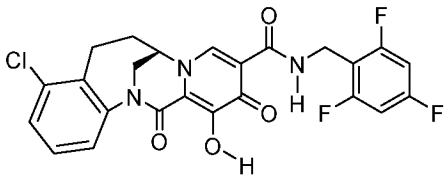
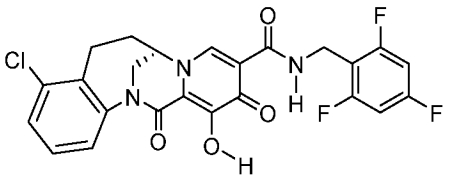
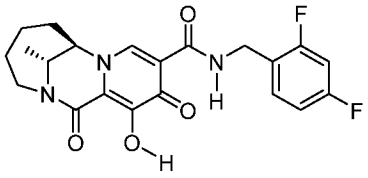
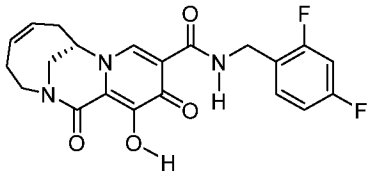
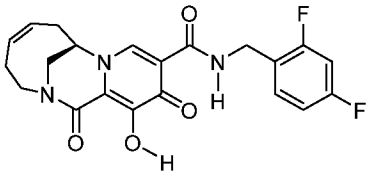
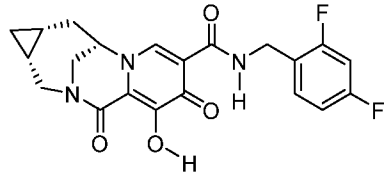
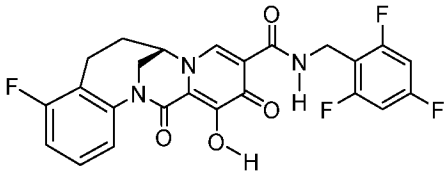
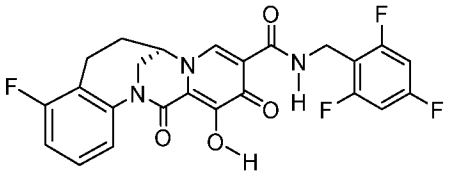
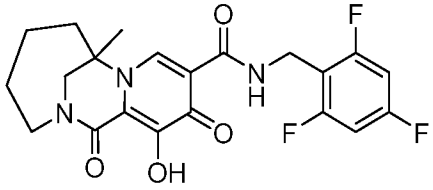


, или его фармацевтически приемлемая соль.

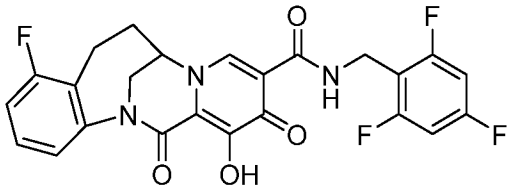
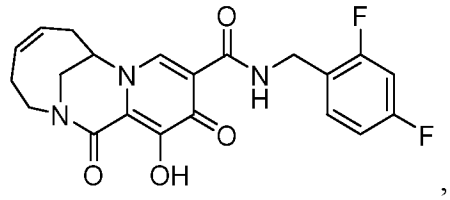
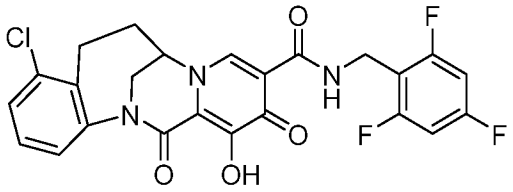
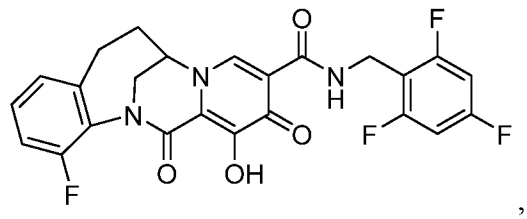
82. Соединение, имеющее формулу

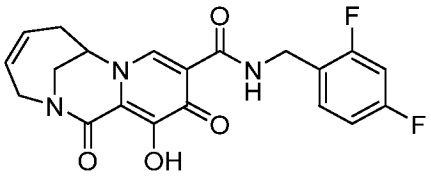
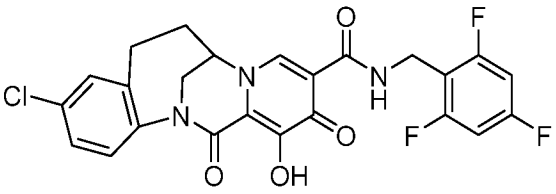
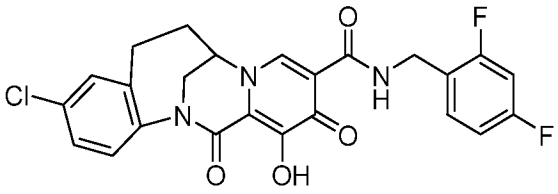
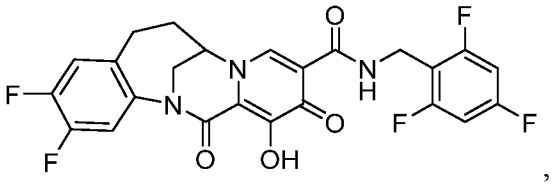
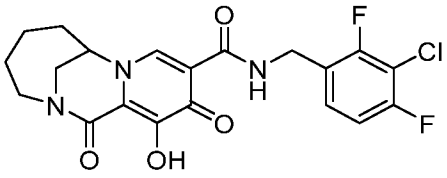
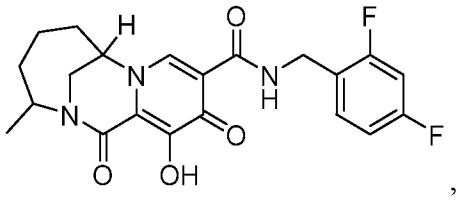
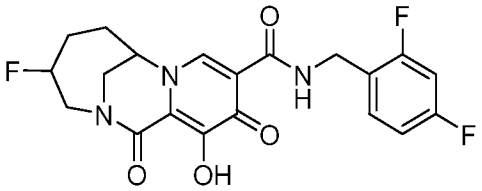
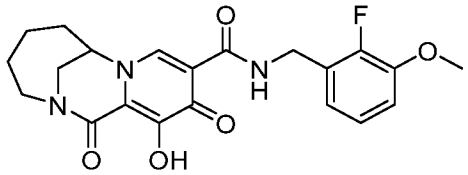
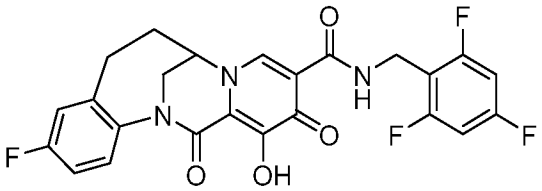
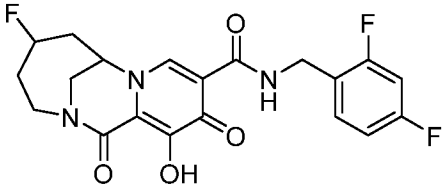
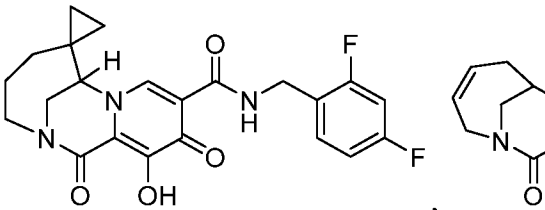
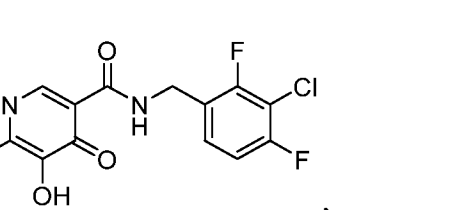
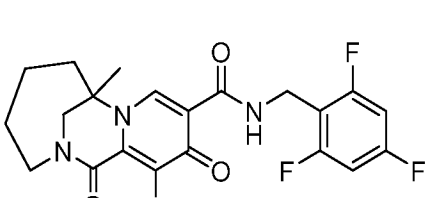
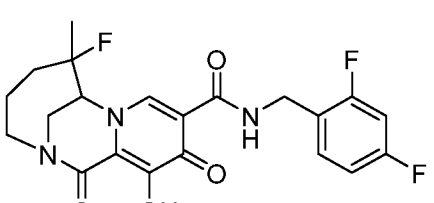

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

и

, или его фармацевтически приемлемая соль.

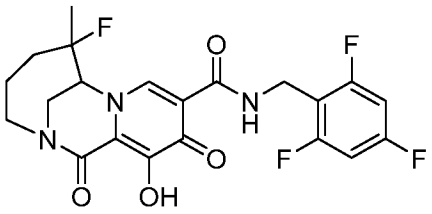
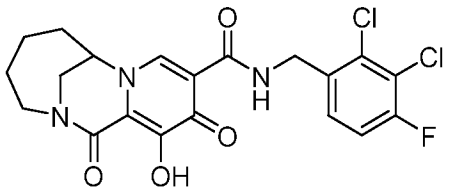
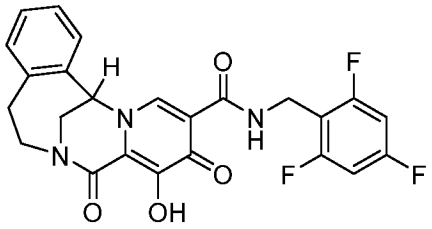
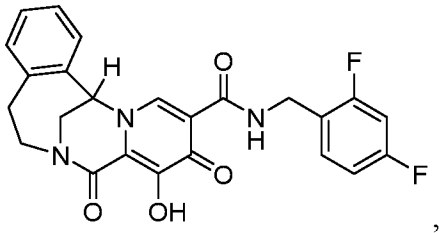
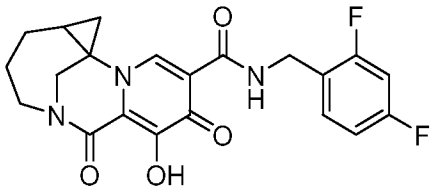
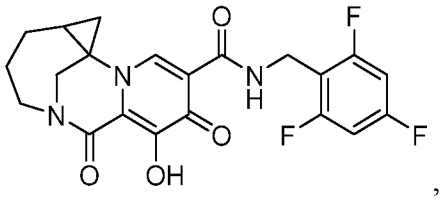
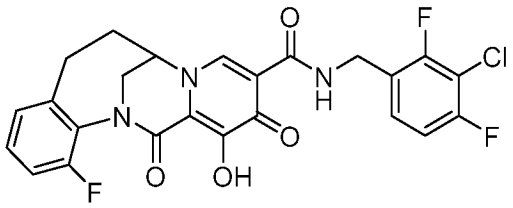
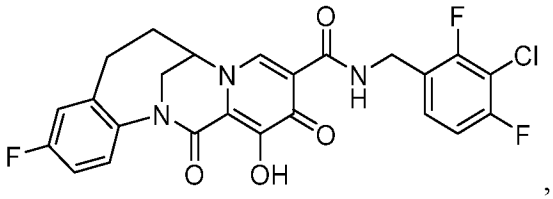
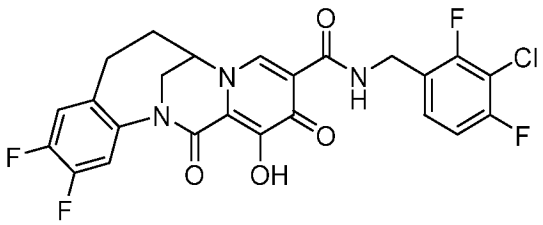
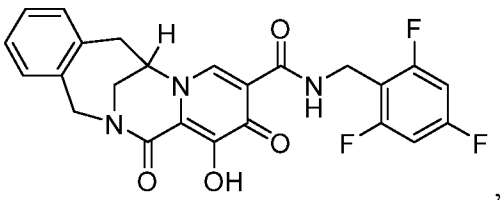
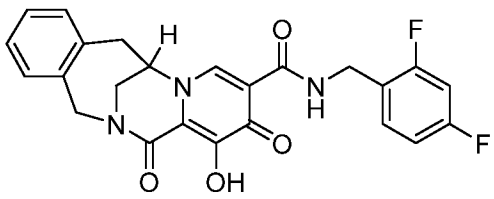
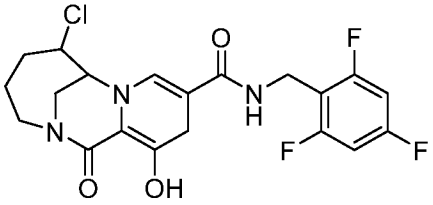
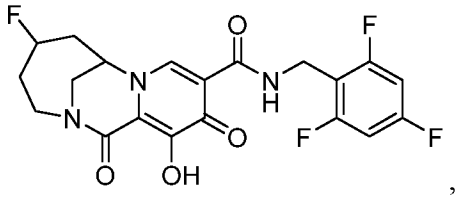
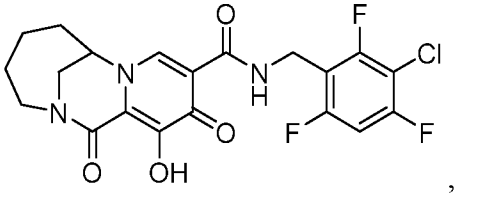
83. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

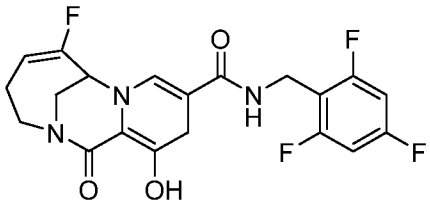
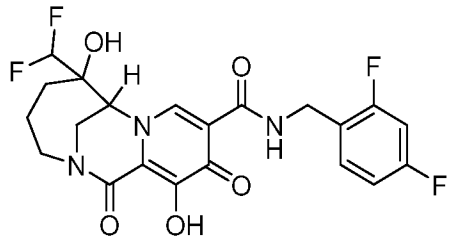
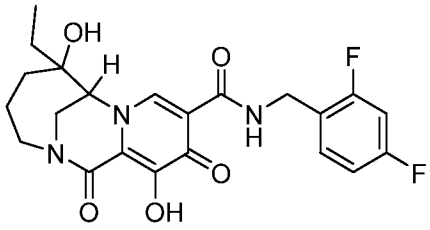
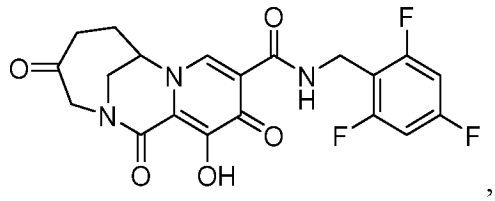
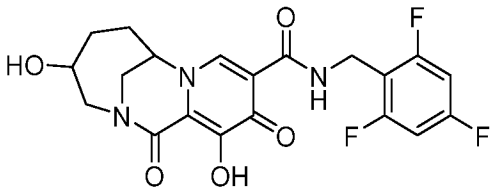
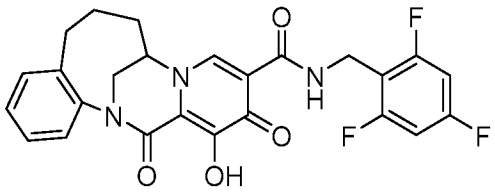
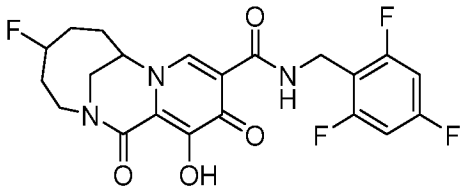
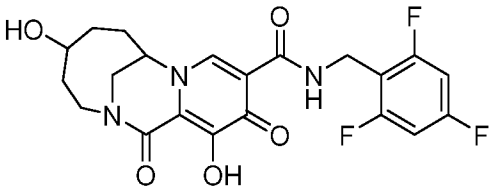
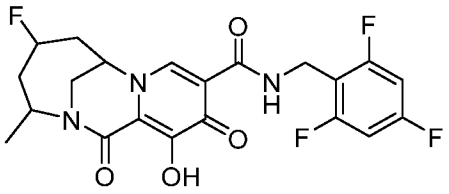
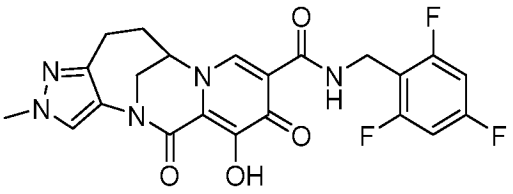
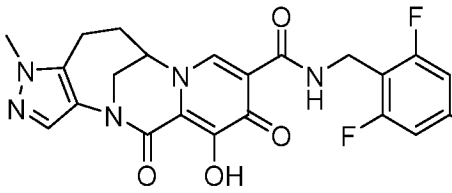
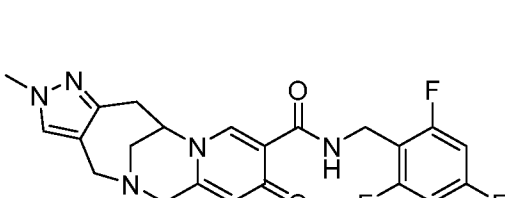
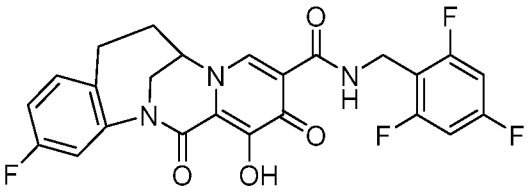
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

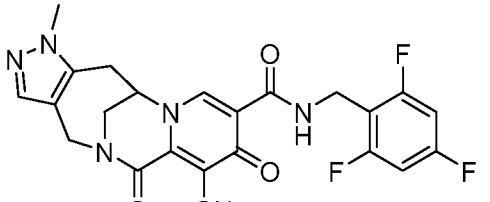
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

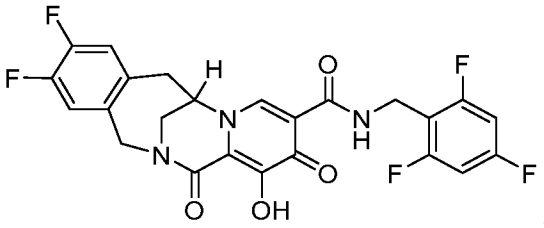
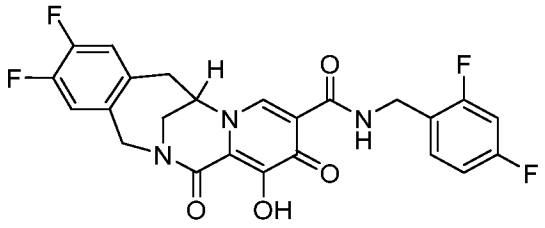
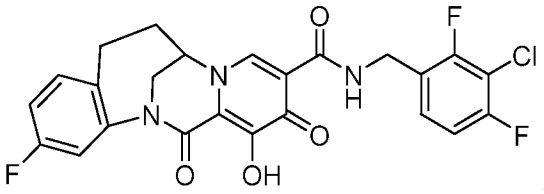
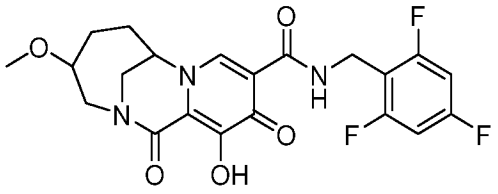
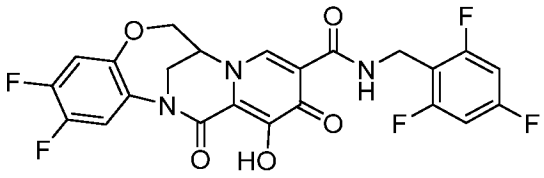
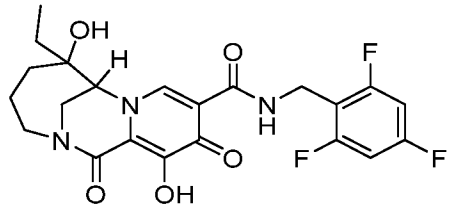
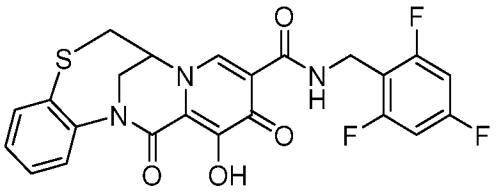
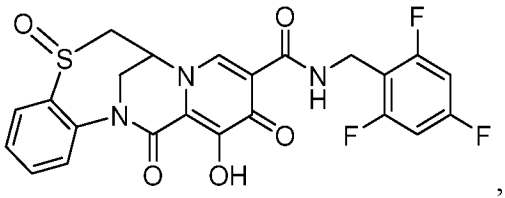
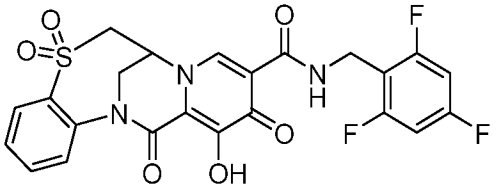
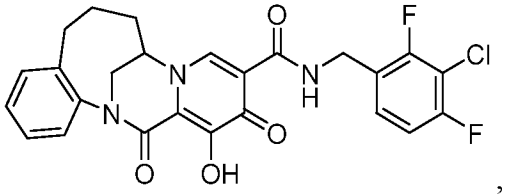
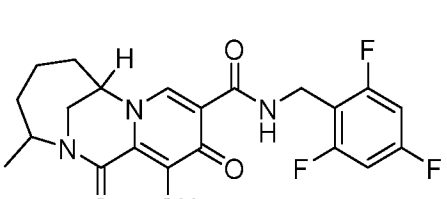
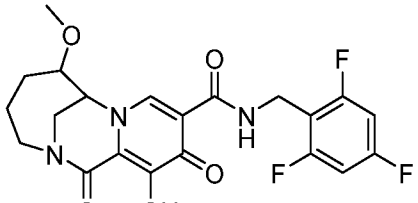
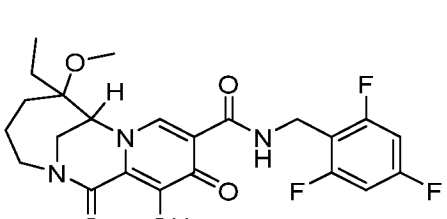
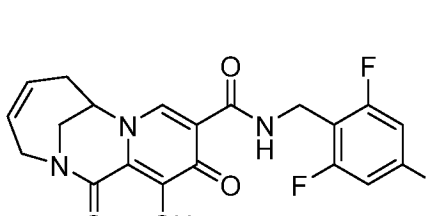
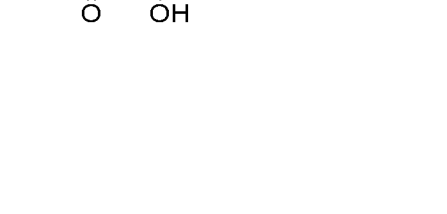
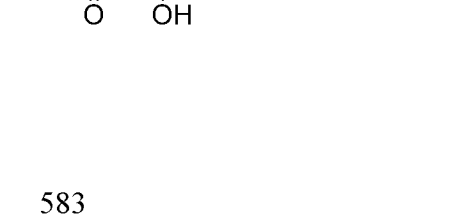
,

,

,

,

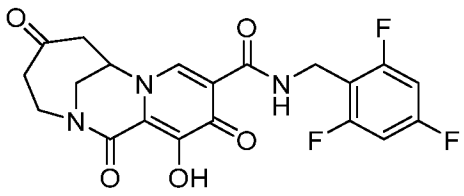
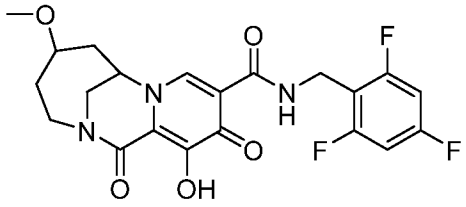
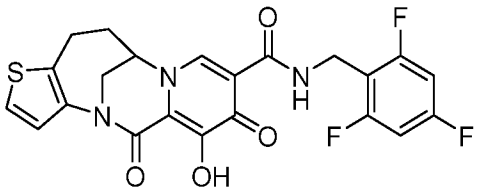
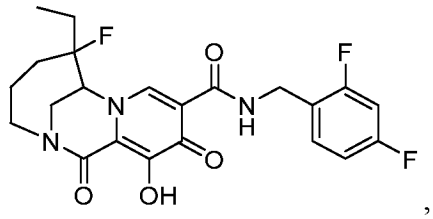
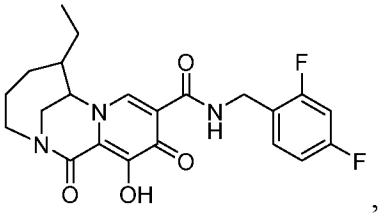
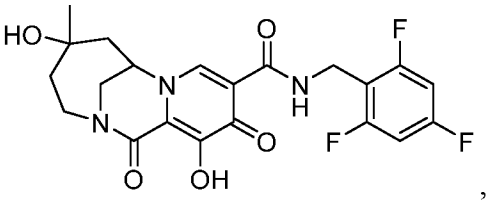
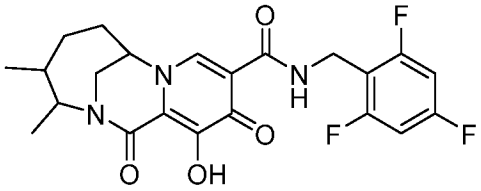
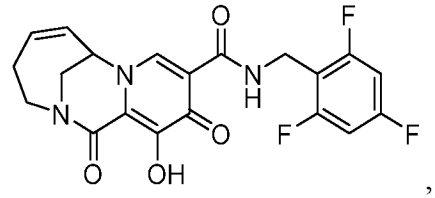
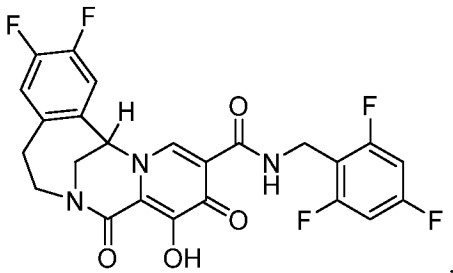
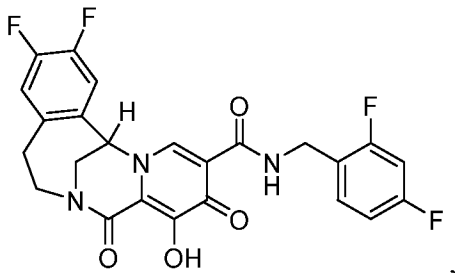
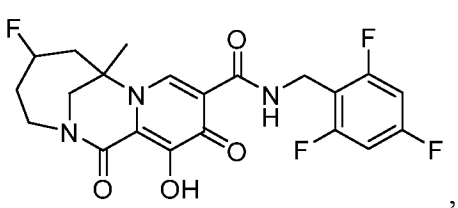
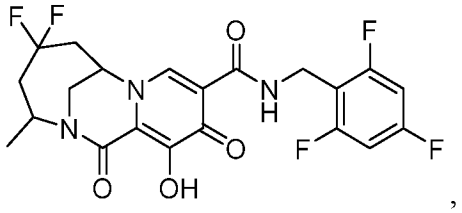
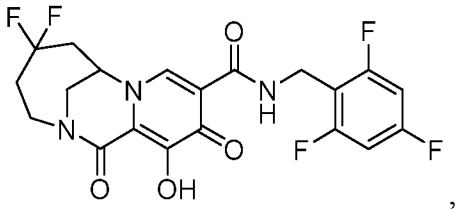
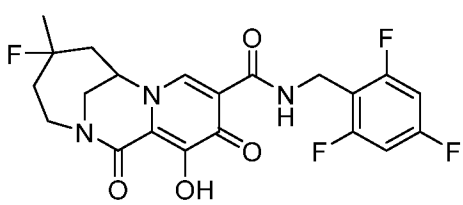
,

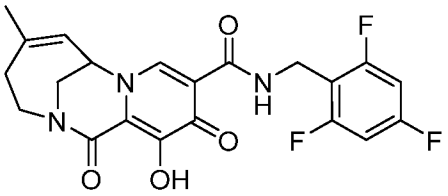
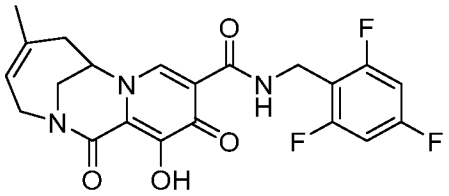
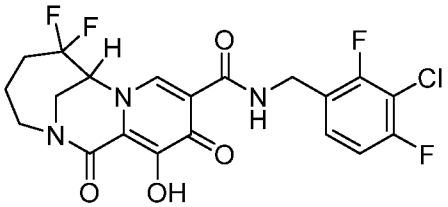
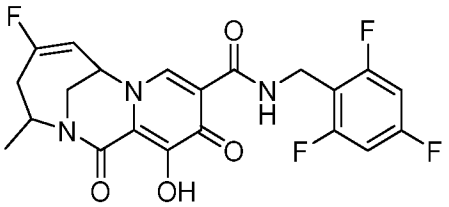
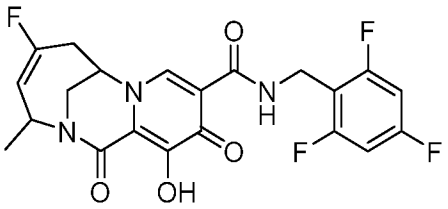
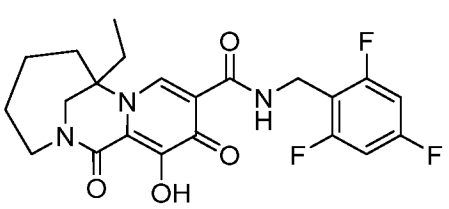
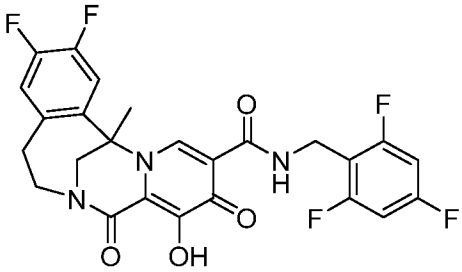
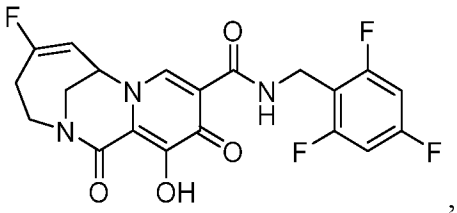
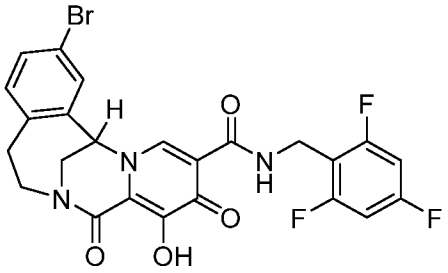
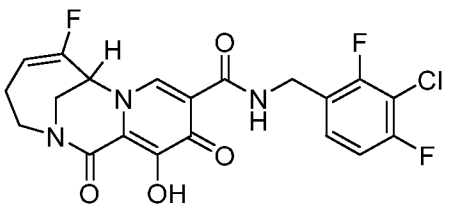
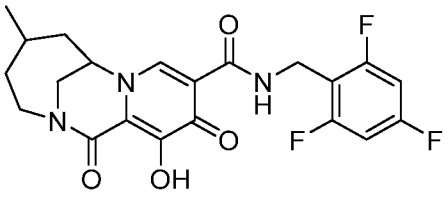
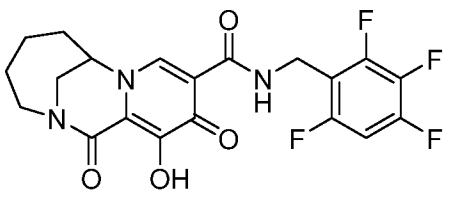
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

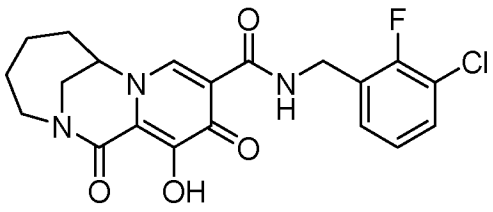
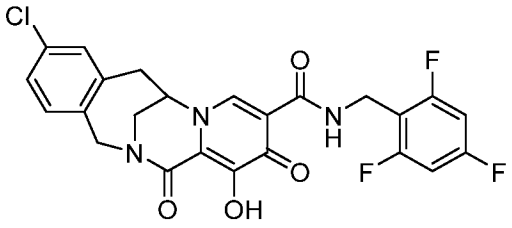
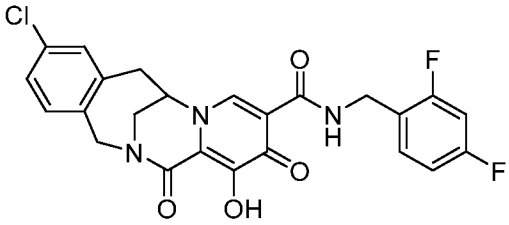
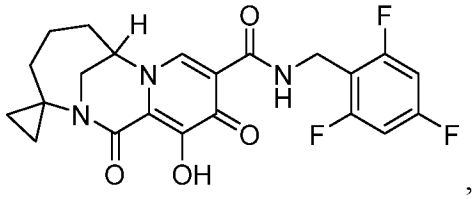
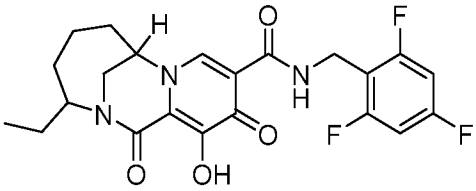
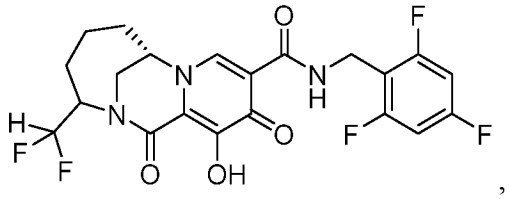
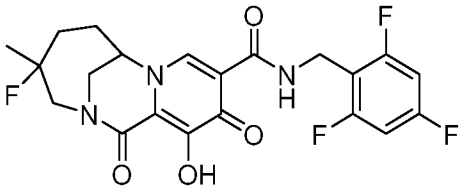
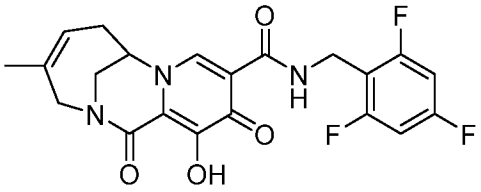
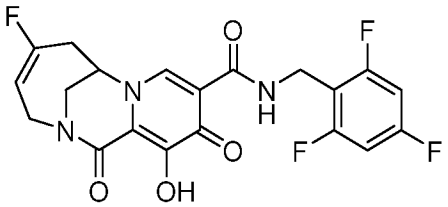
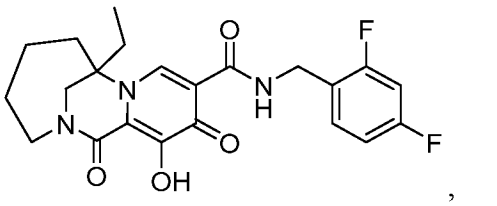
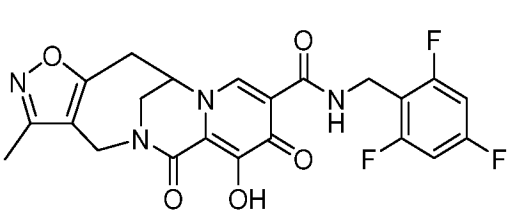
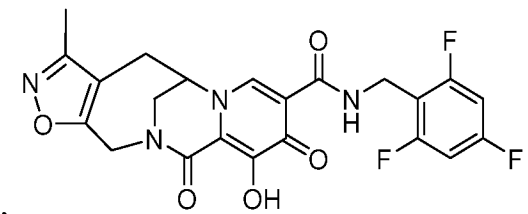
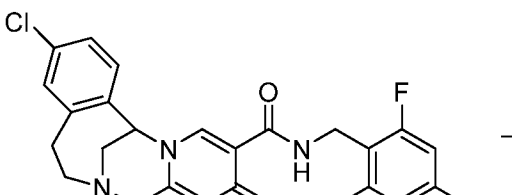
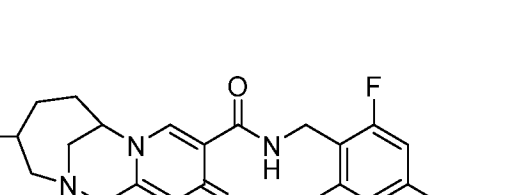
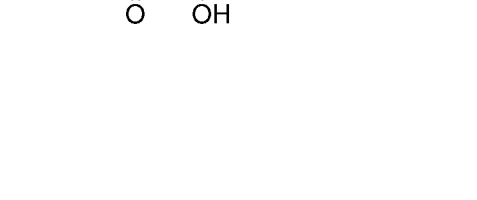
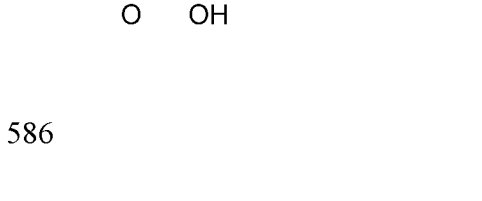
,

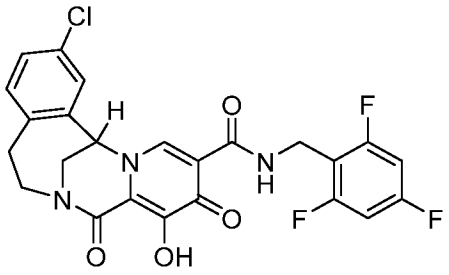
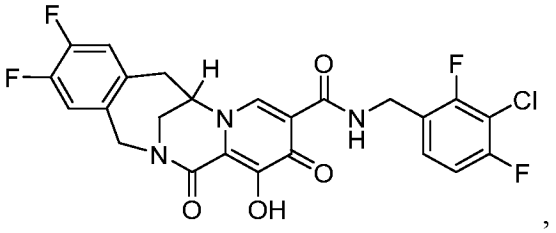
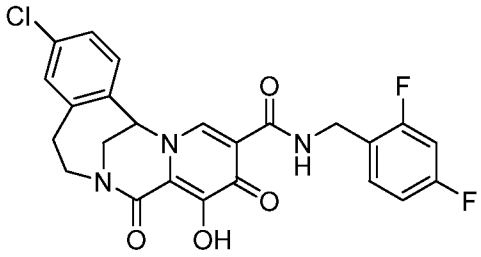
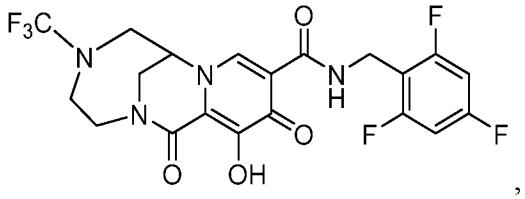
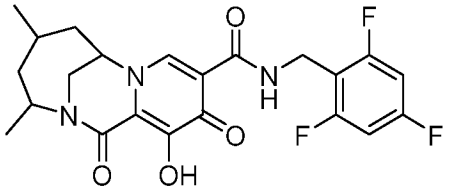
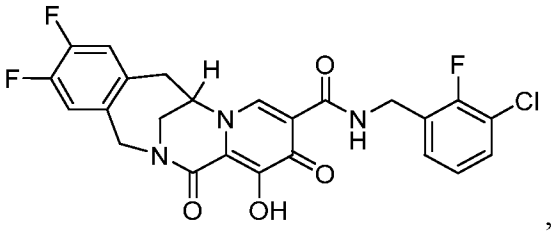
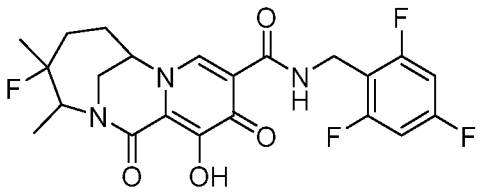
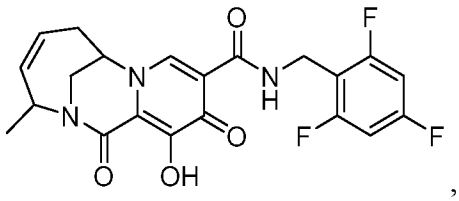
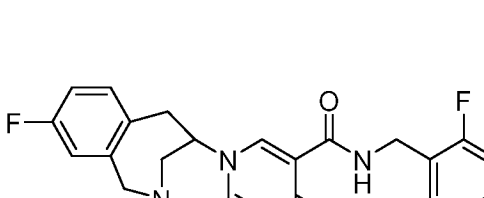

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

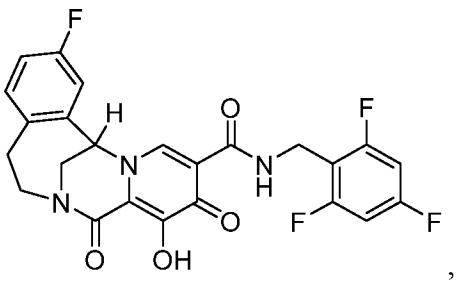
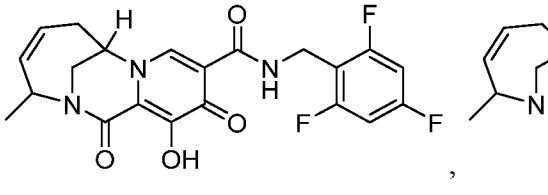

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

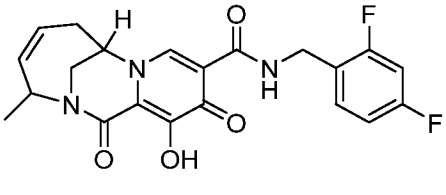
,

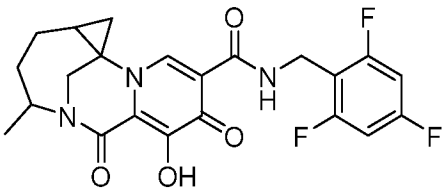
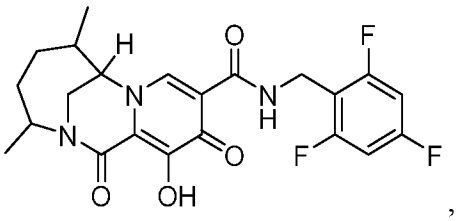
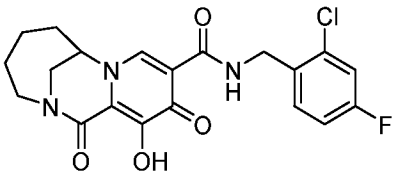
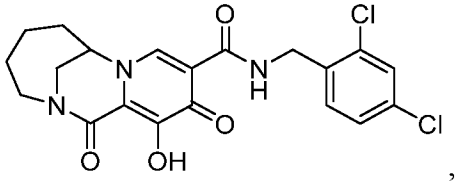
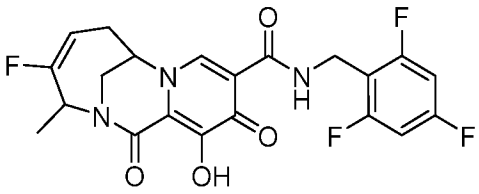
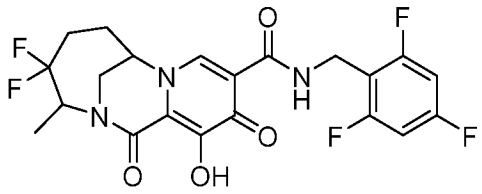
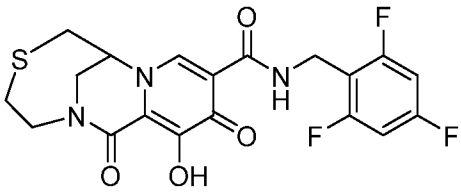
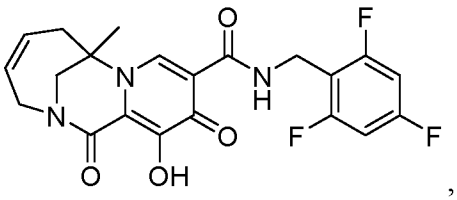
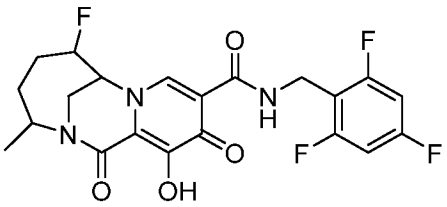
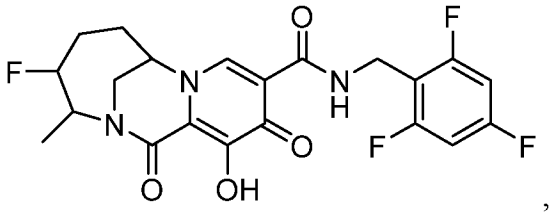
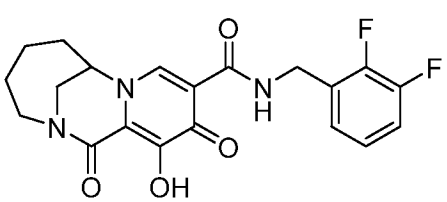
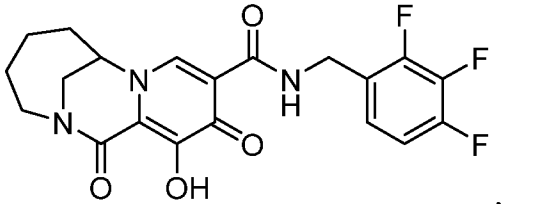
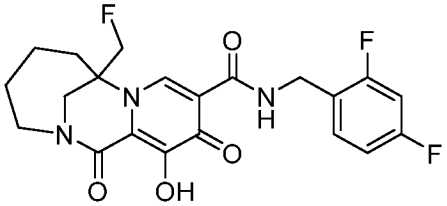
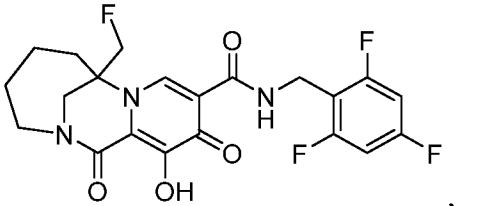

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

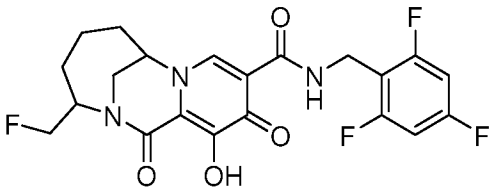
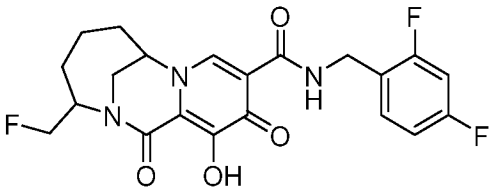
,

,

,

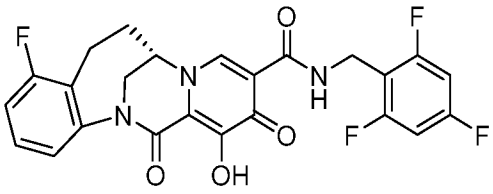
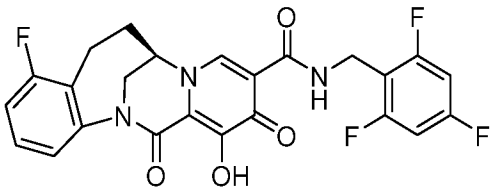

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

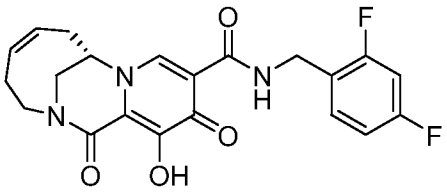
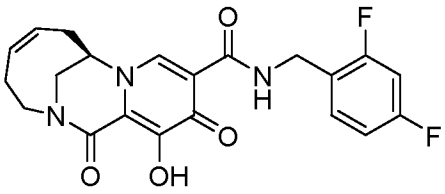
,

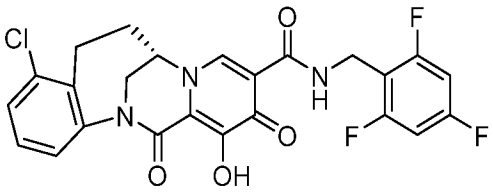
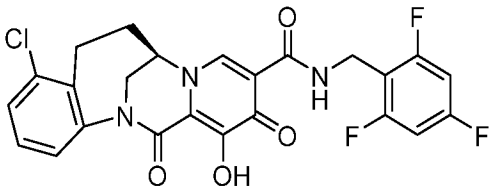
,

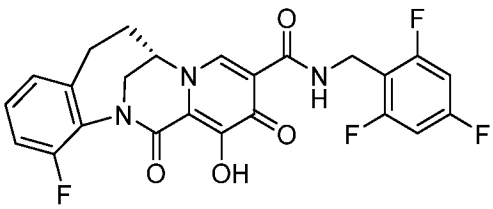
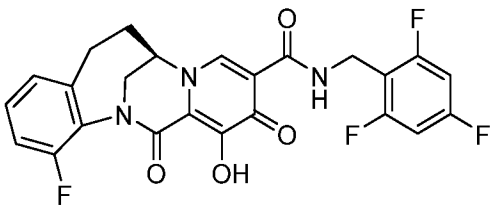
 и  , или его фармацевтически приемлемая соль.

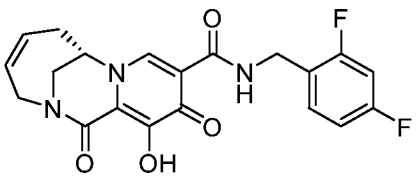
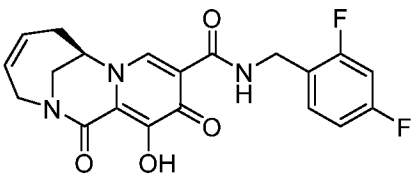
84. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

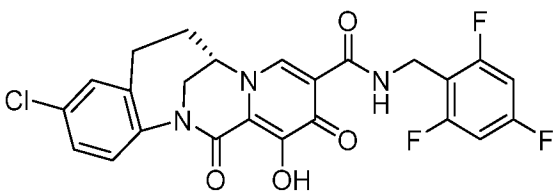
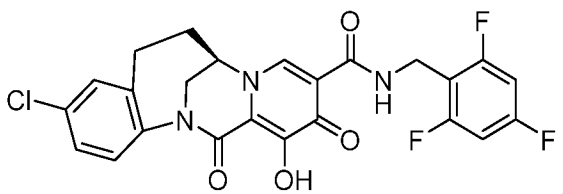
 ,  ,

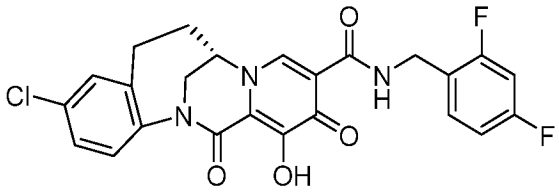
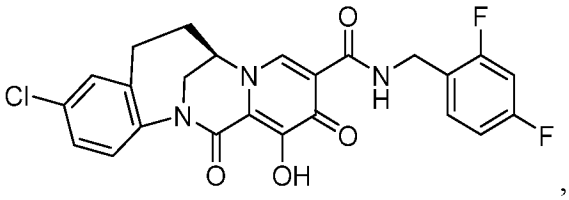
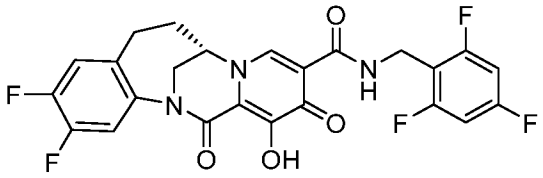
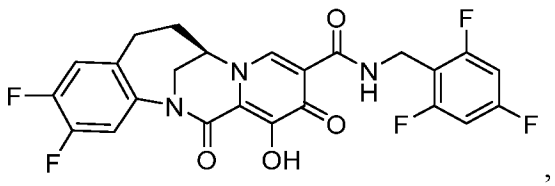
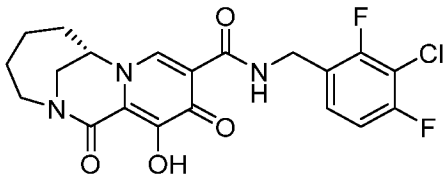
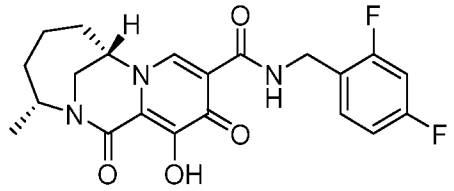
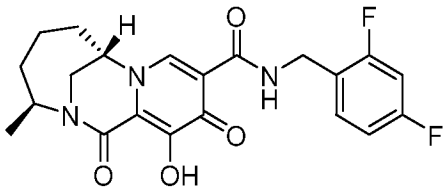
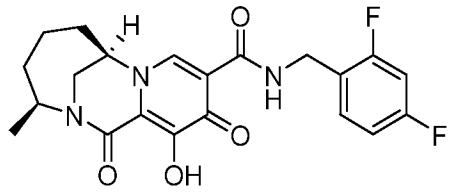
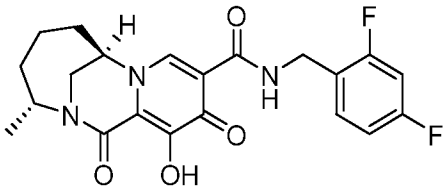
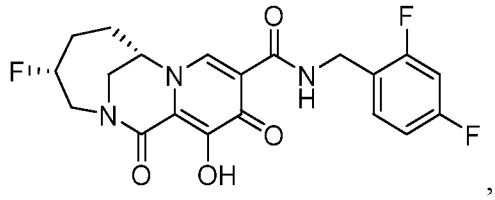
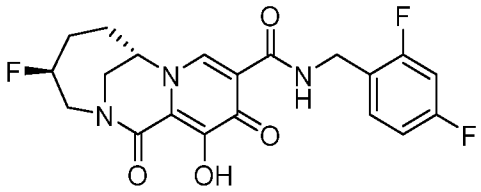
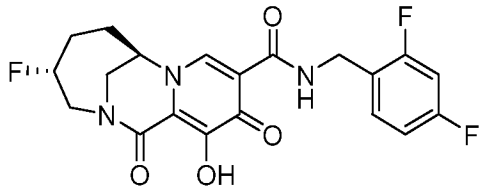
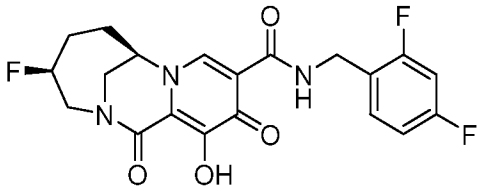
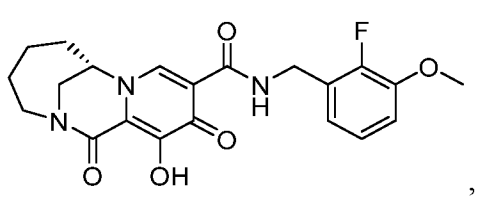
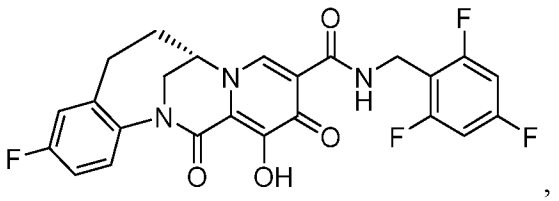
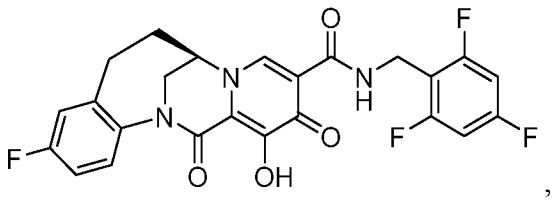
 ,  ,

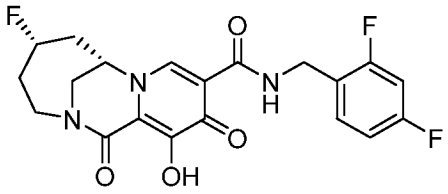
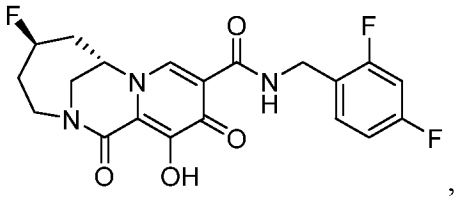
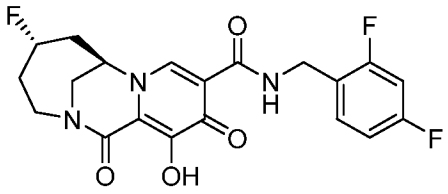
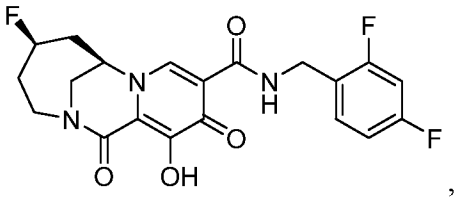
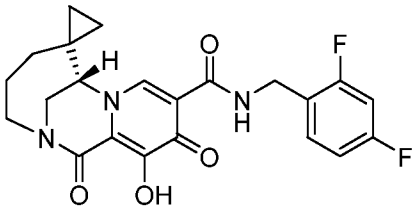
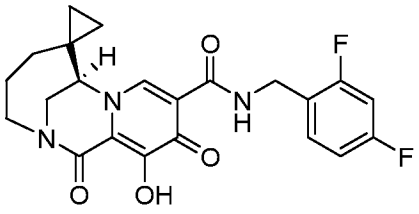
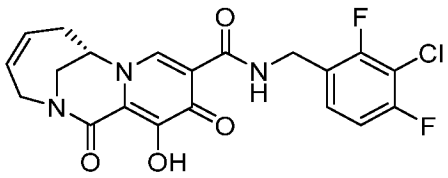
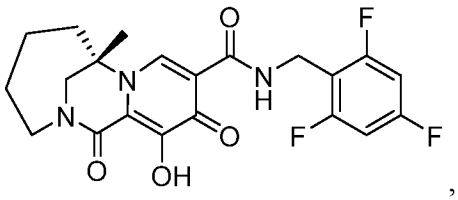
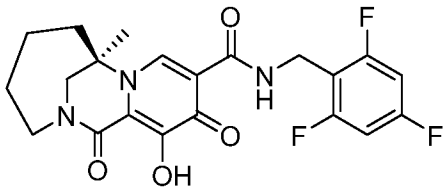
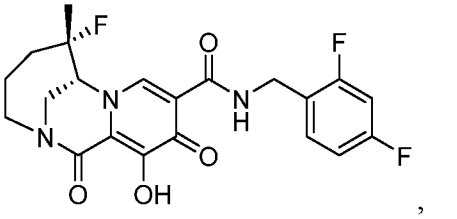
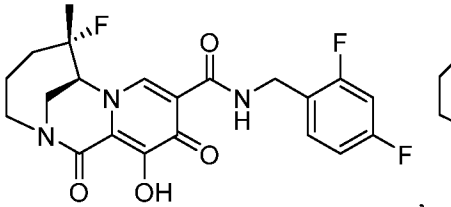
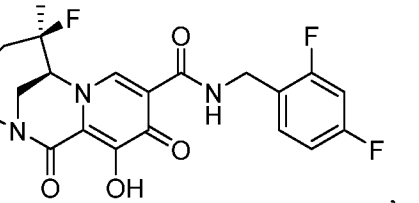
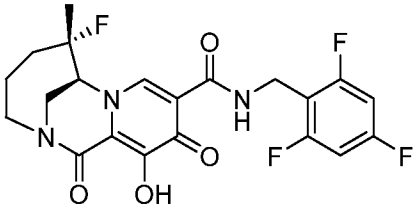
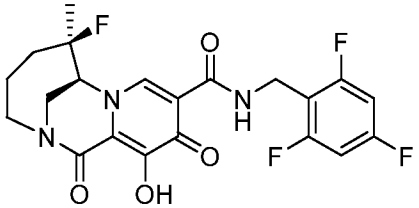
 ,  ,

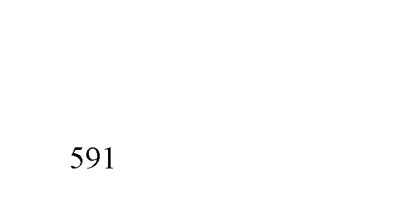
 ,  ,

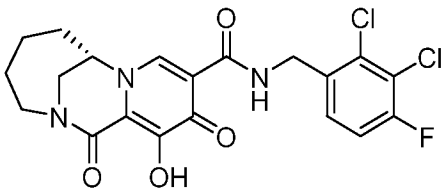
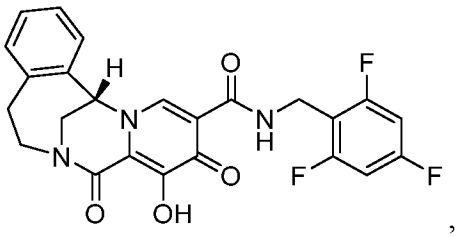
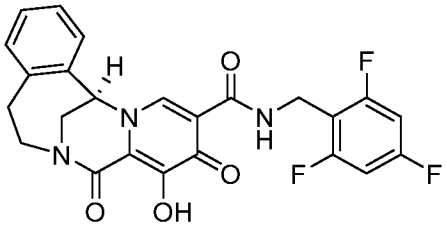
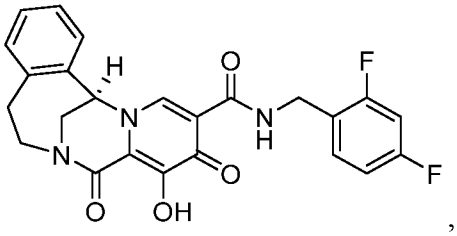
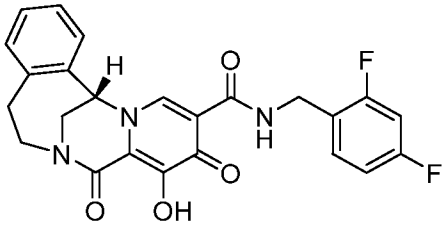
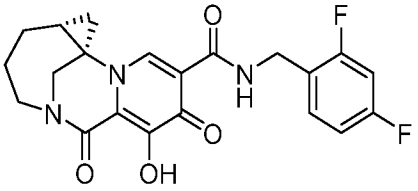
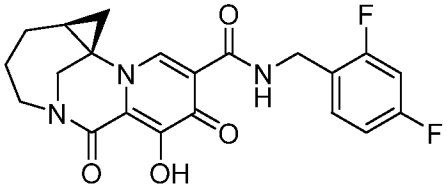
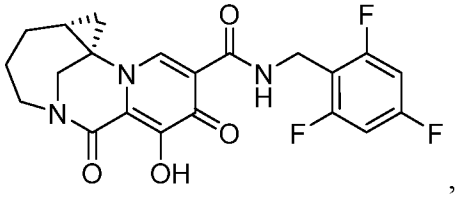
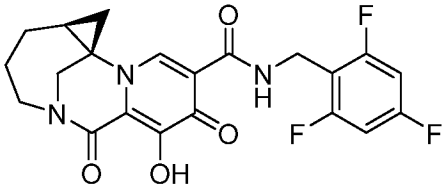
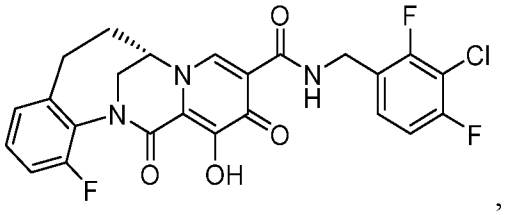
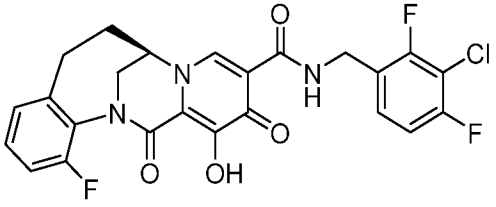
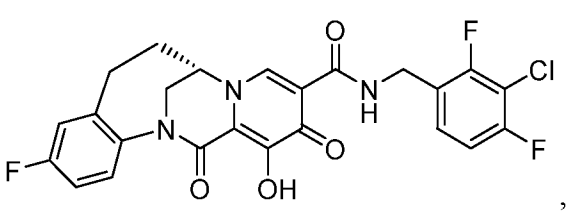
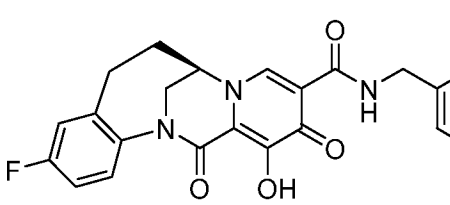
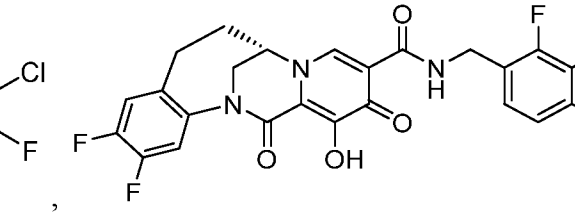
 ,  ,

 ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

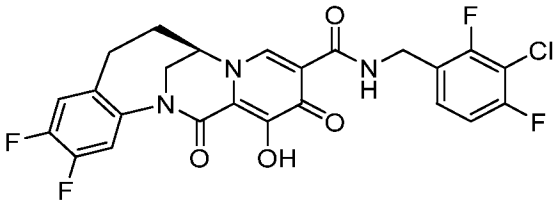
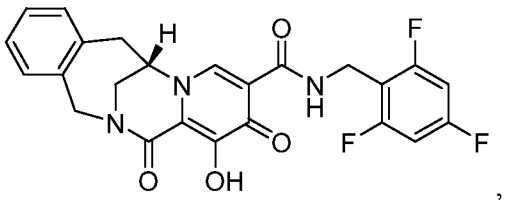
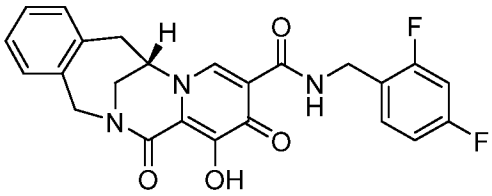
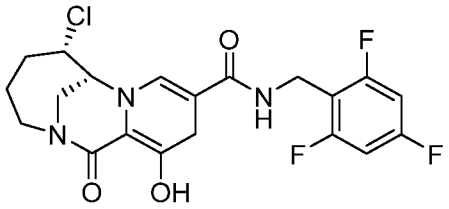
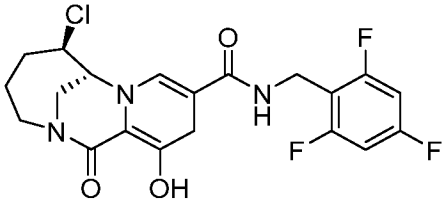
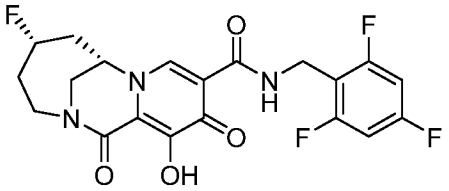
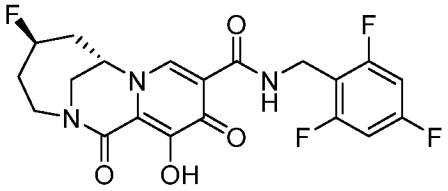
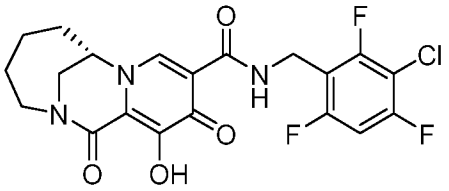
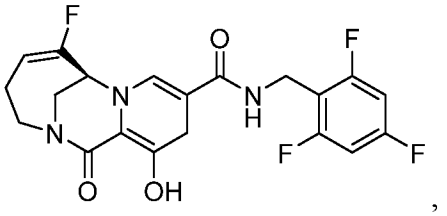
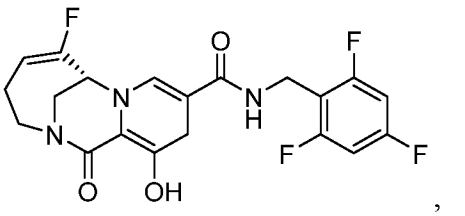
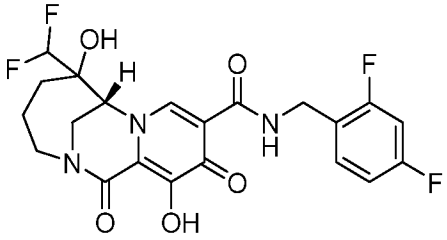
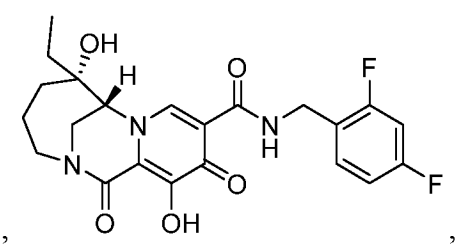
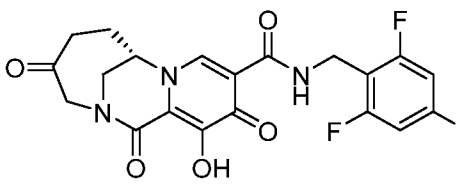
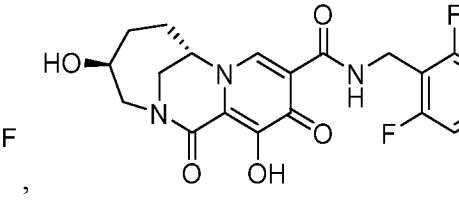

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

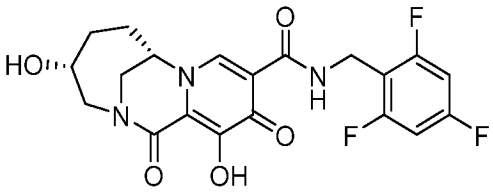
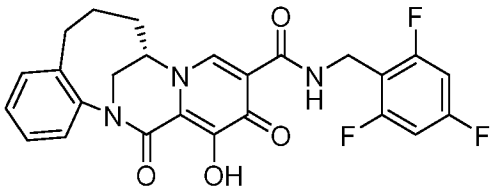
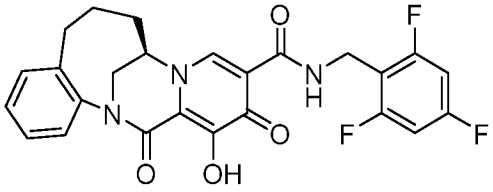
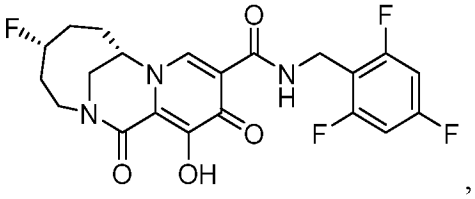
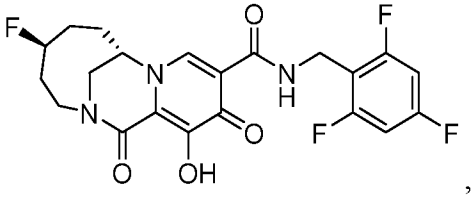
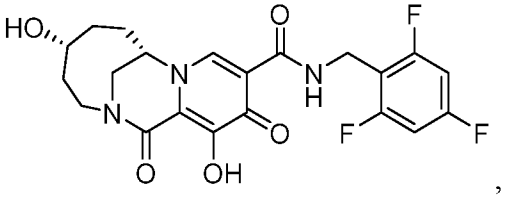
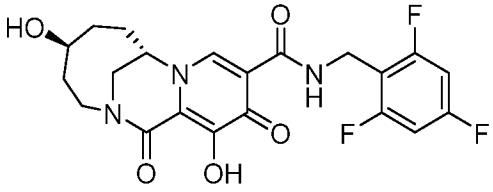
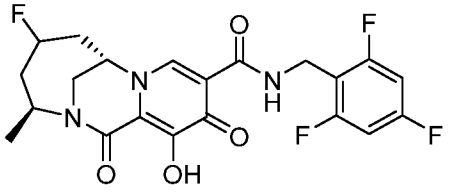
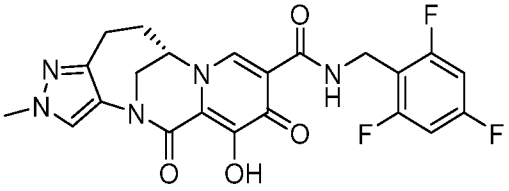
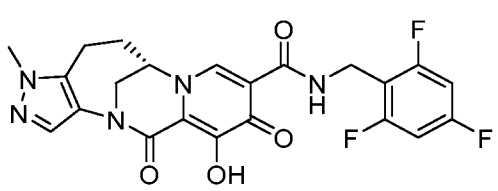
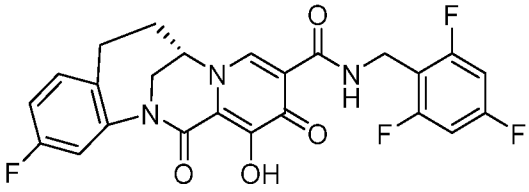
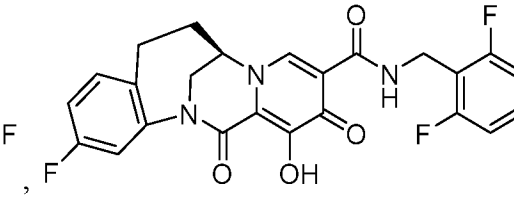
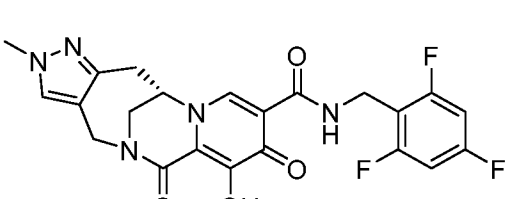
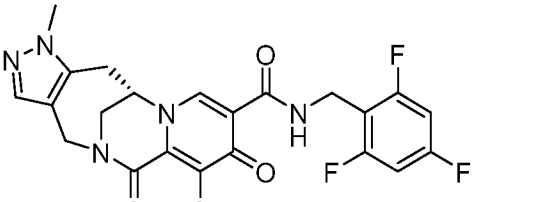
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

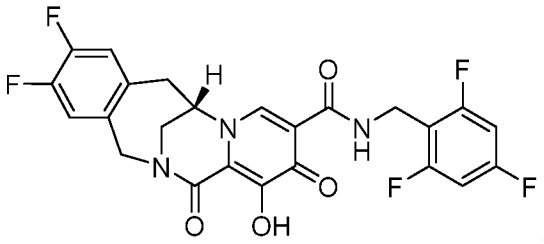
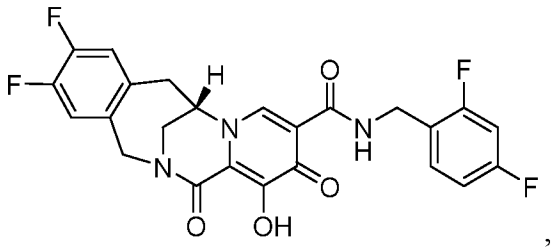
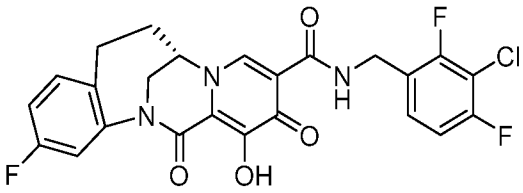
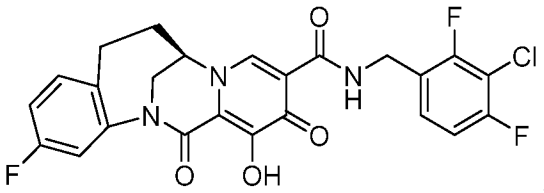
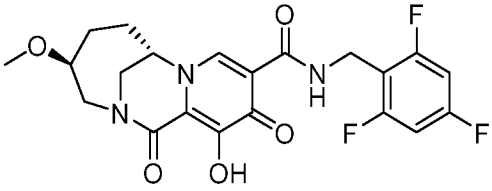
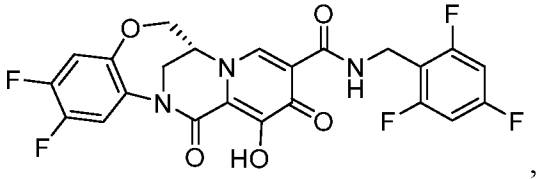
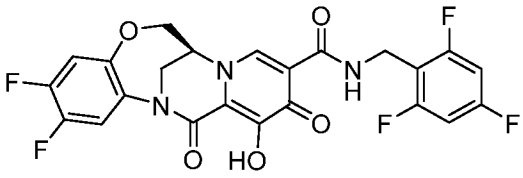
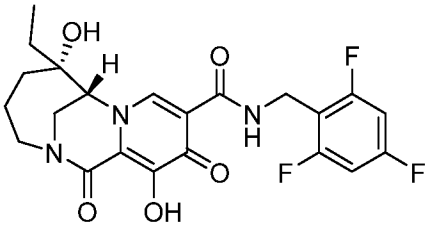
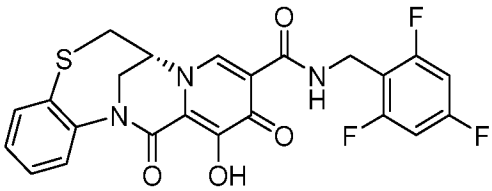
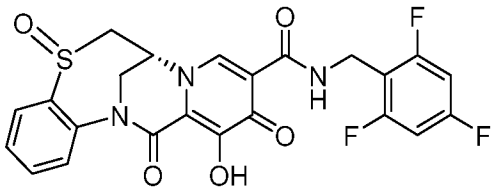
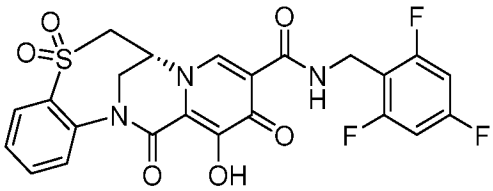
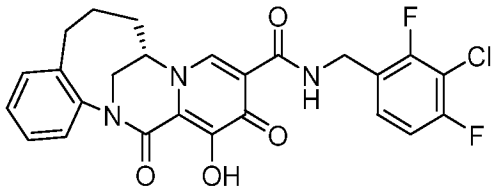
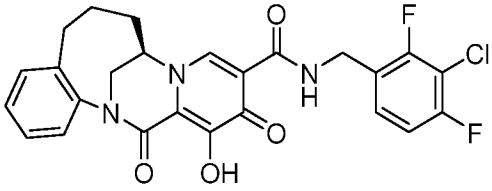
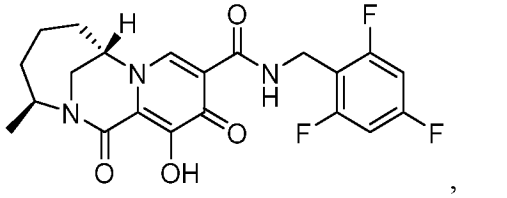
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

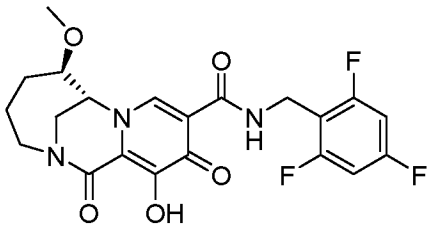
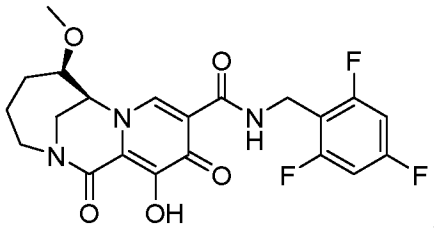
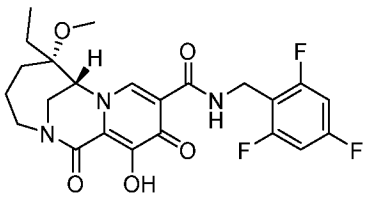
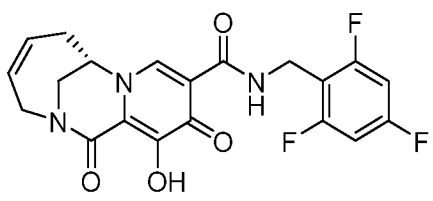
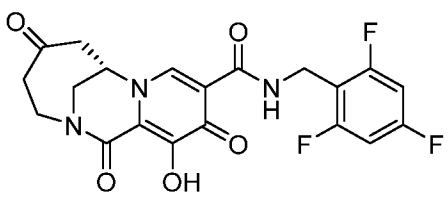
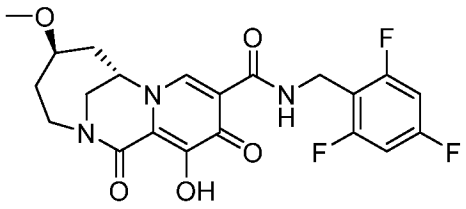
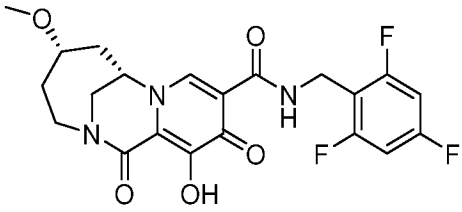
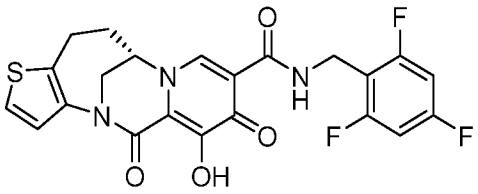
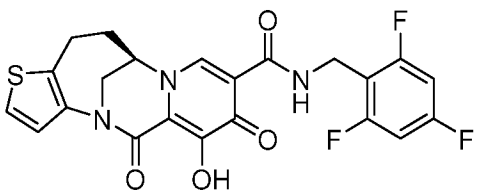
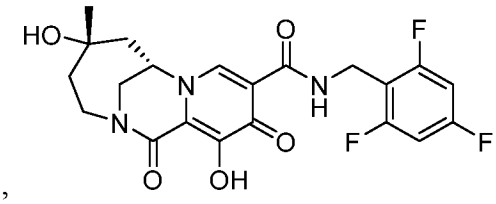
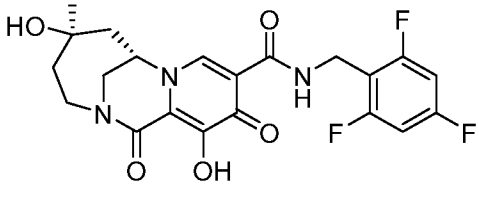
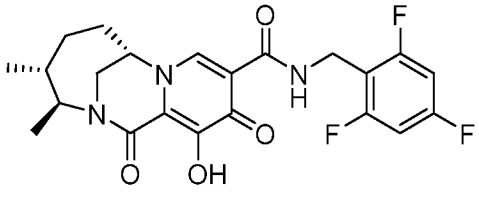
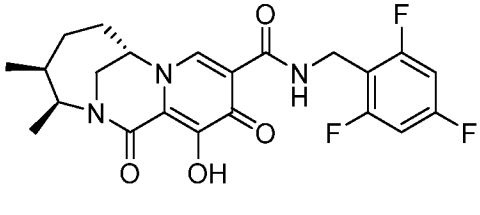
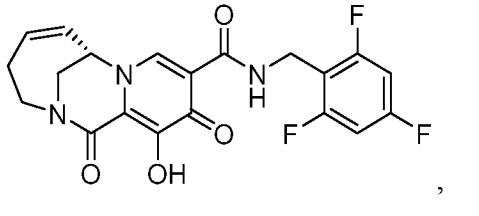
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

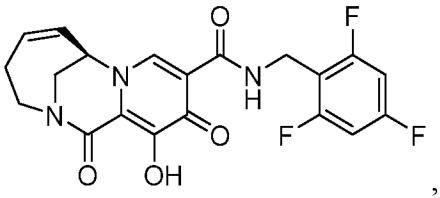
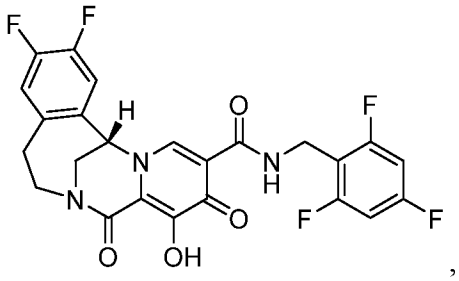
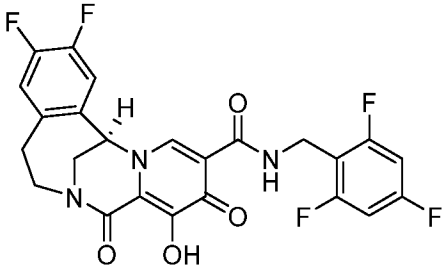
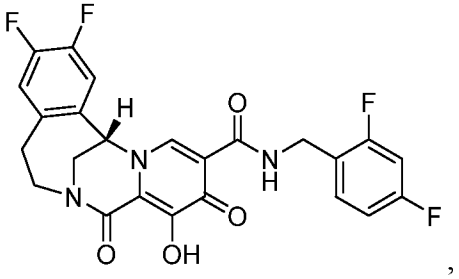
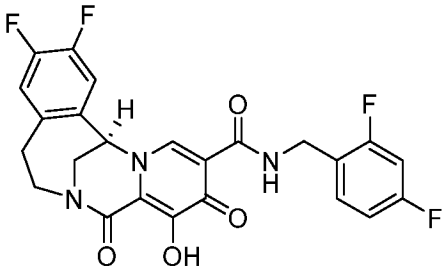
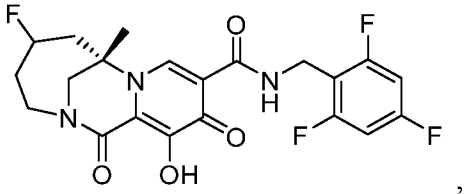
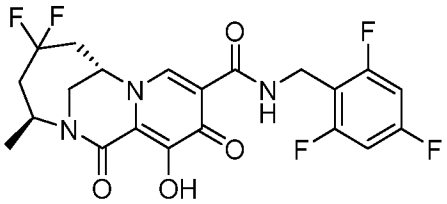
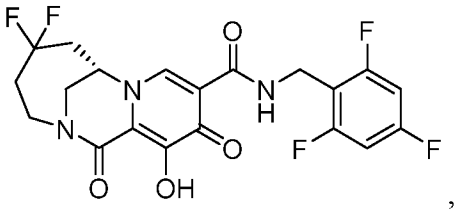
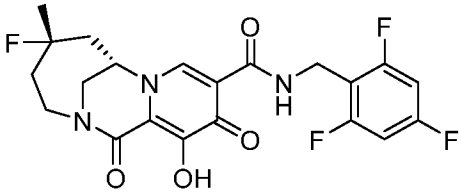
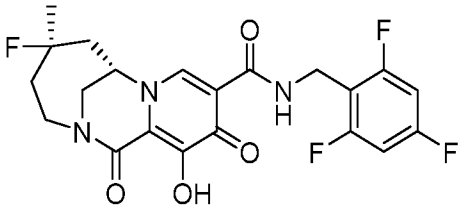
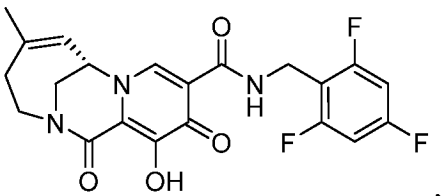
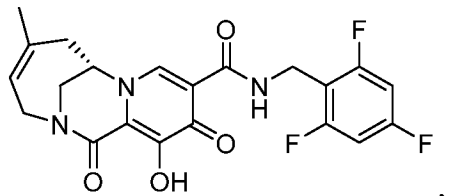
,

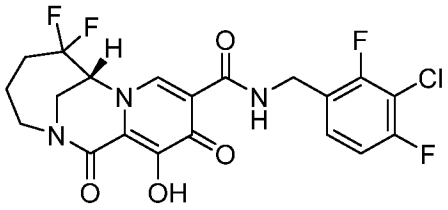
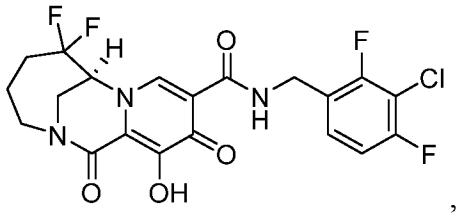
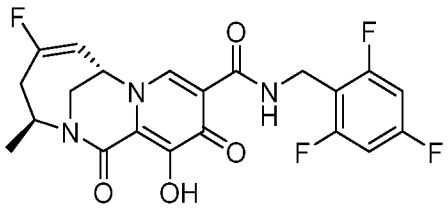
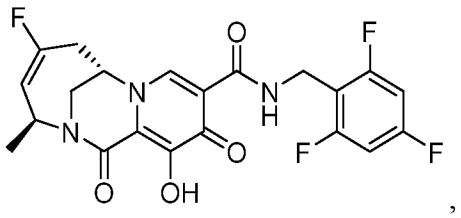
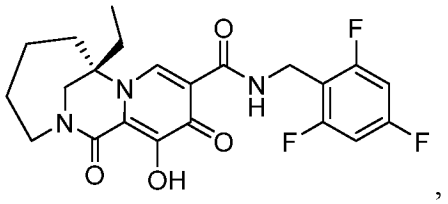
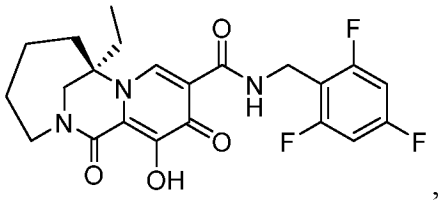
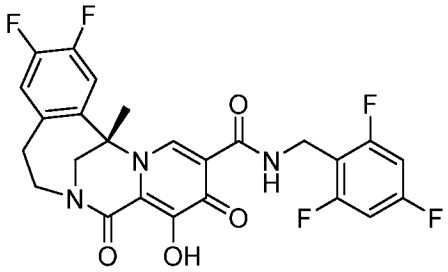
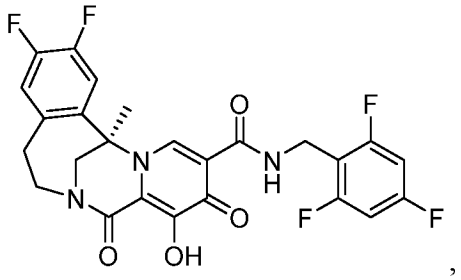
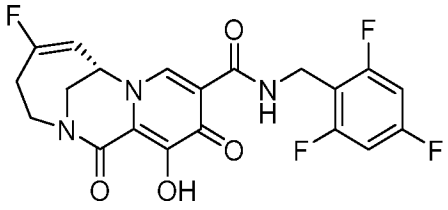
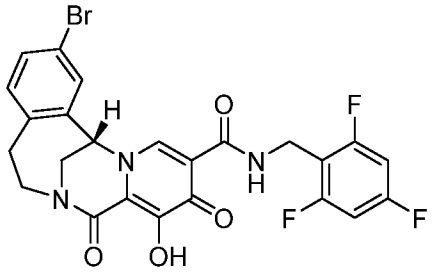
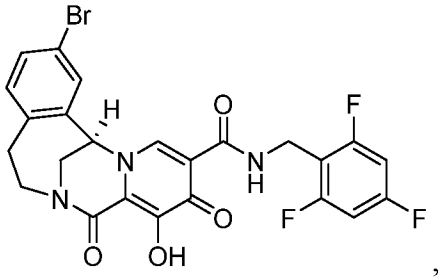
,

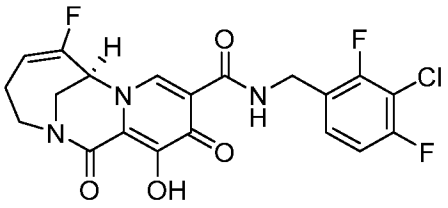
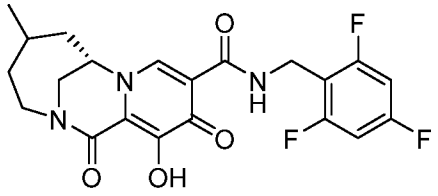
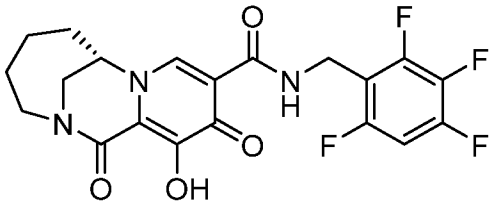
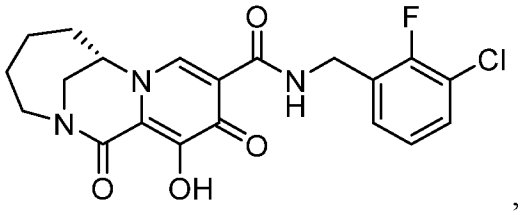
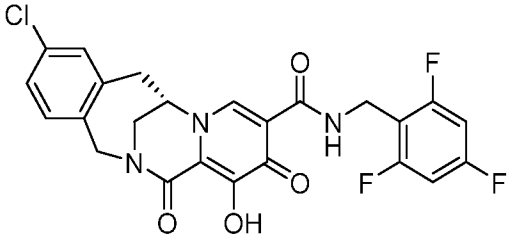
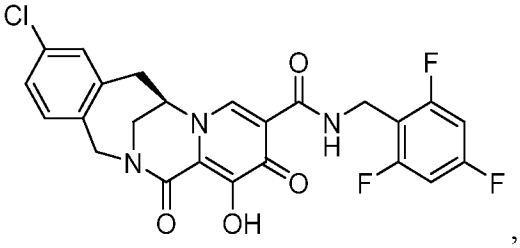
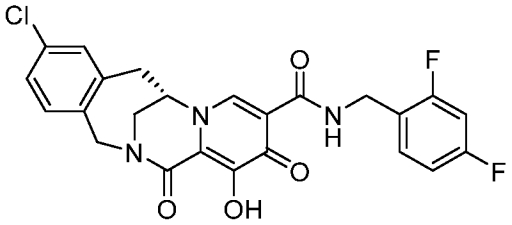
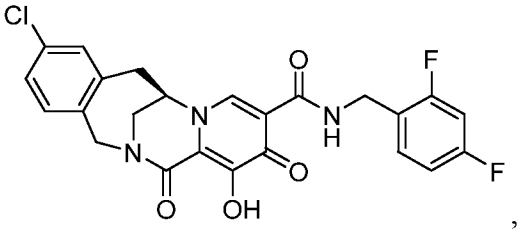
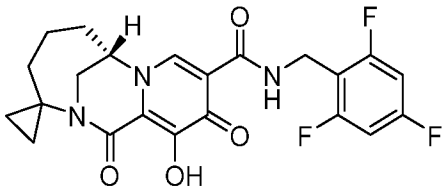
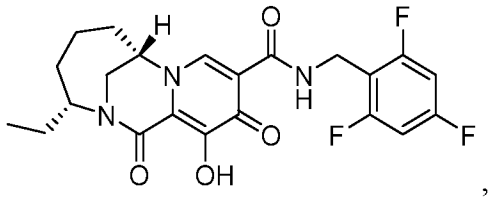
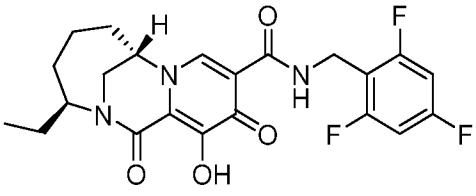
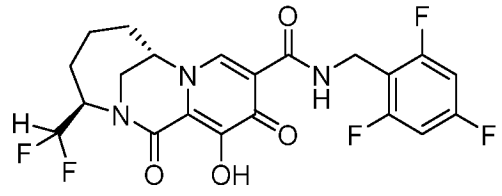
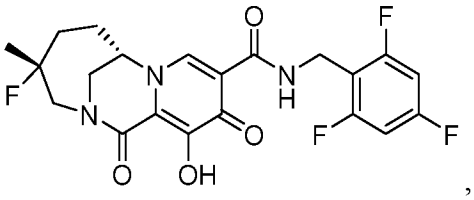
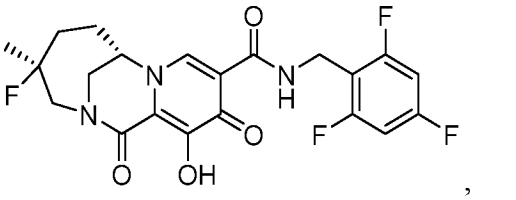

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

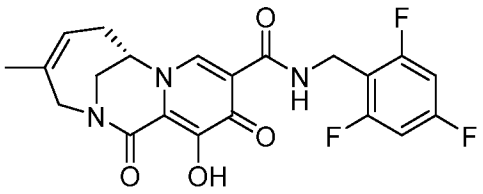
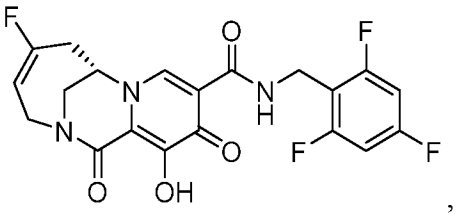
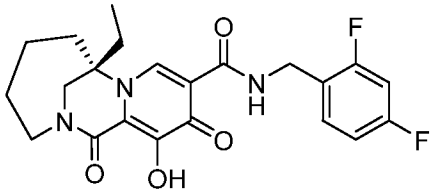
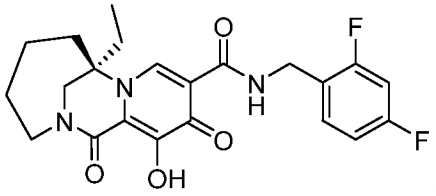
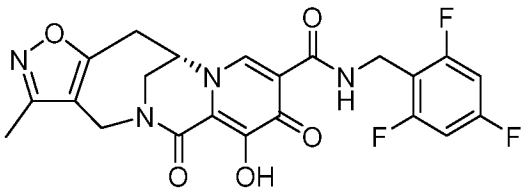
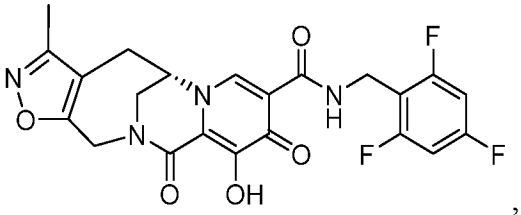
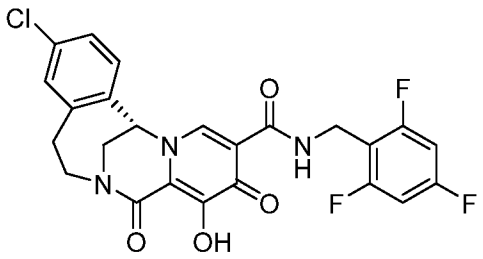
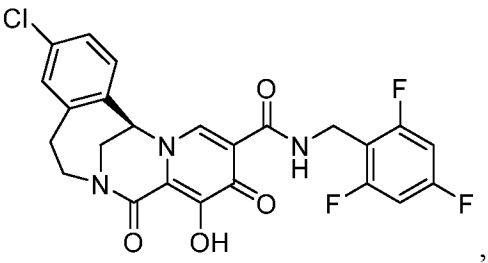
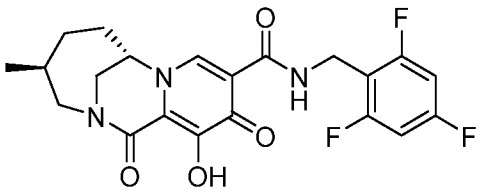
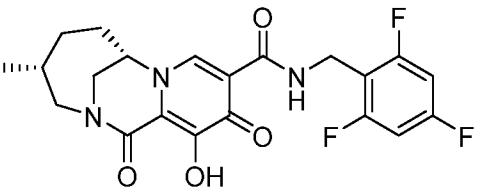
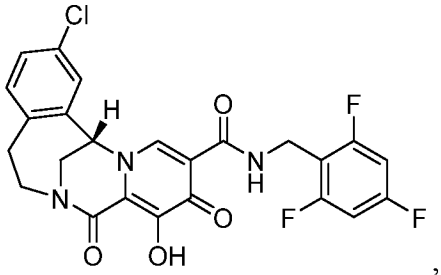
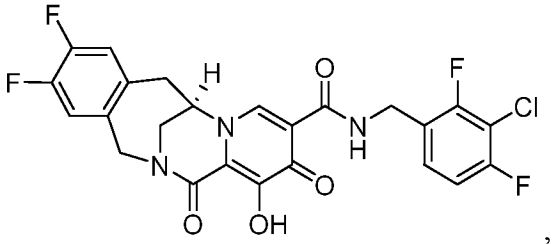
,

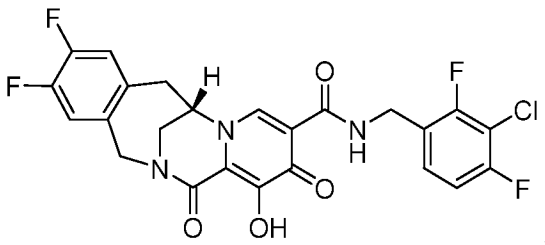
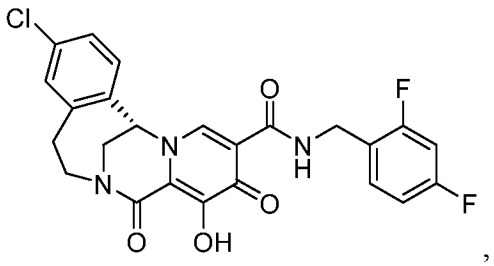
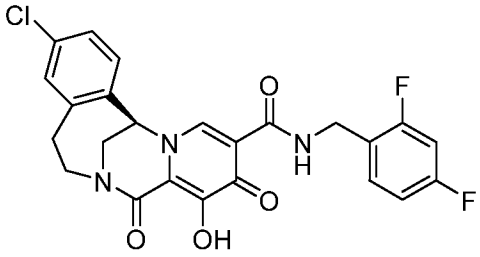
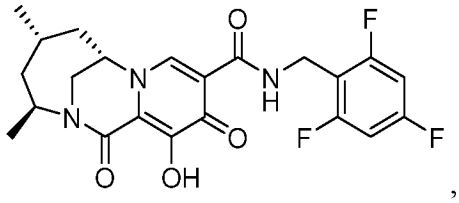
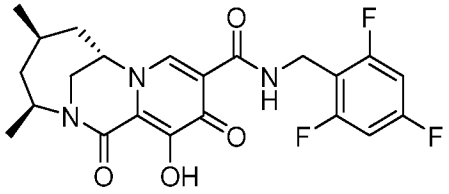
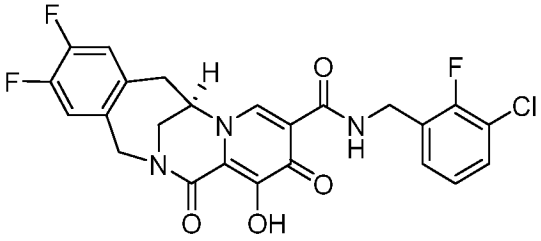
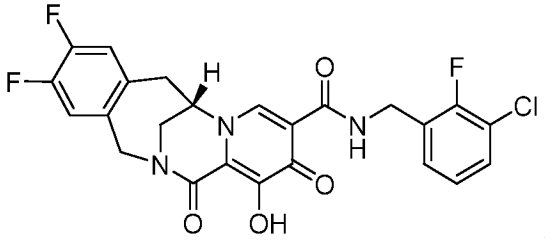
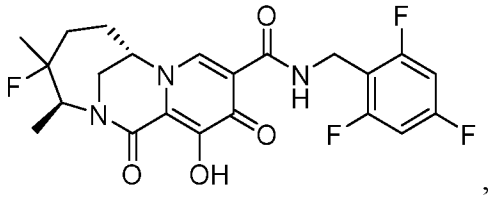
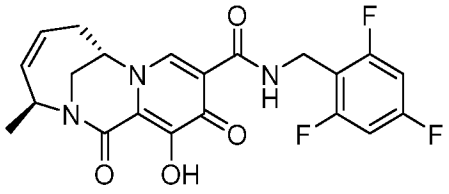
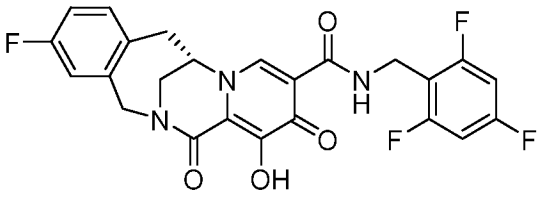
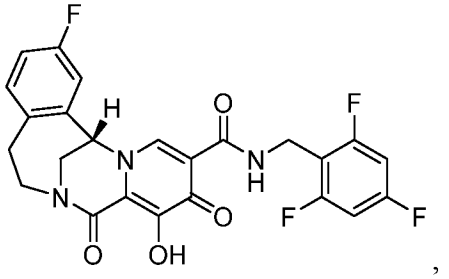
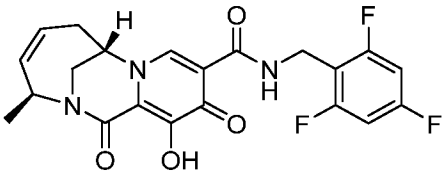
,

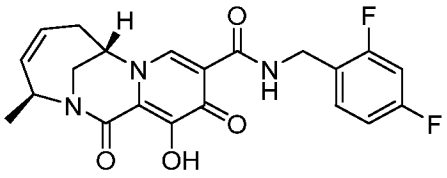
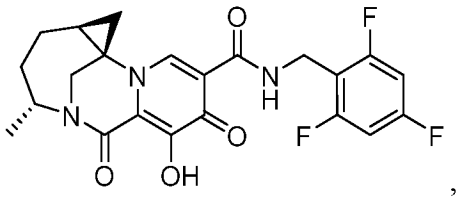
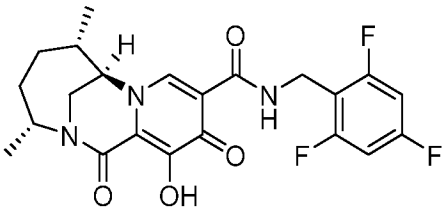
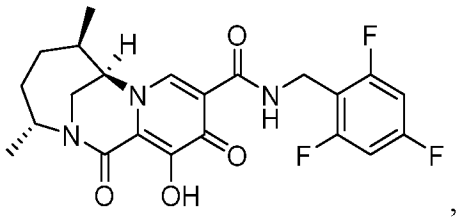
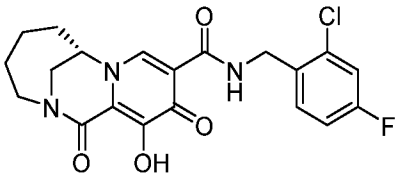
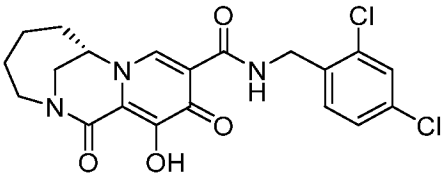
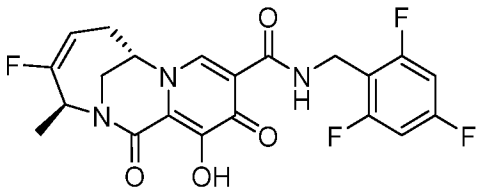
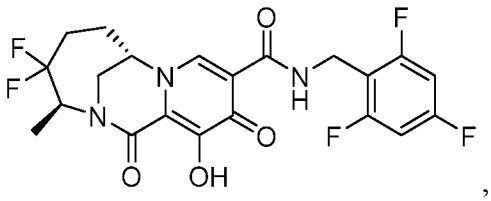
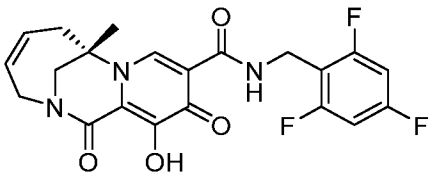
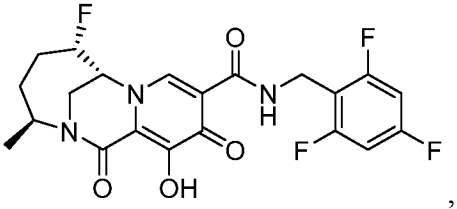
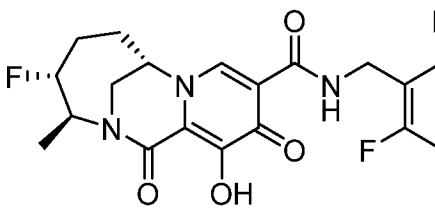
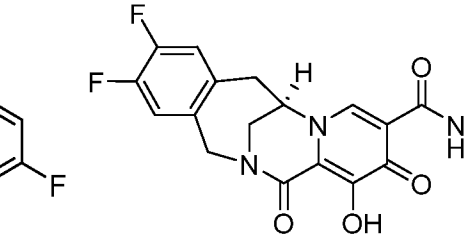

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

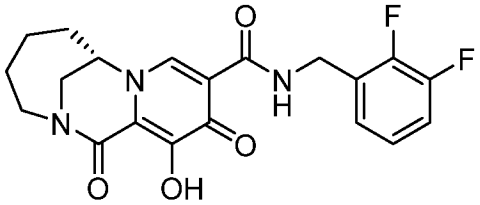
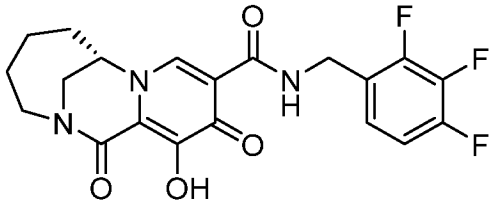

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

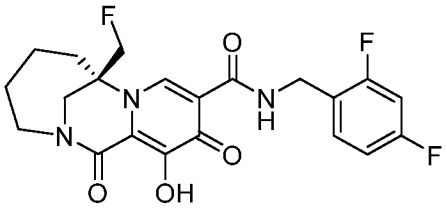
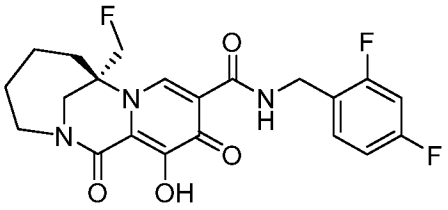
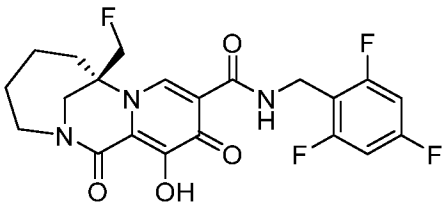
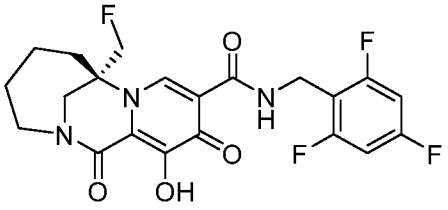
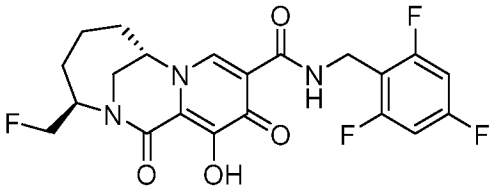
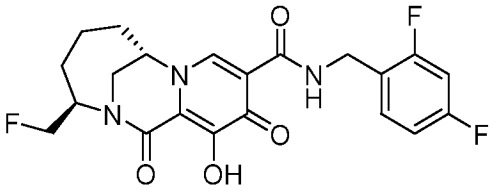

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

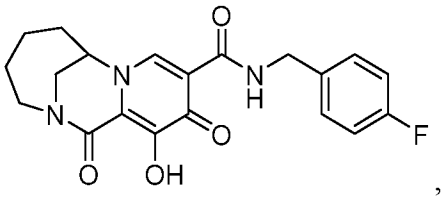
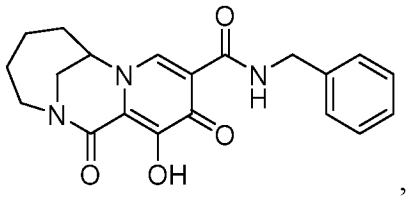
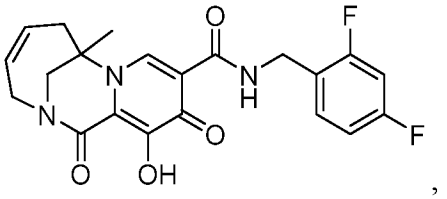
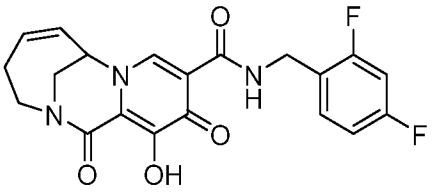
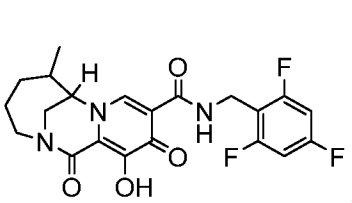
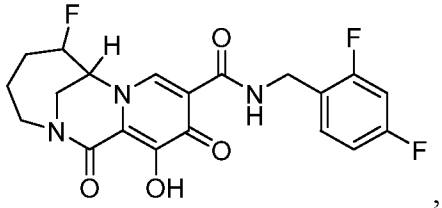
,

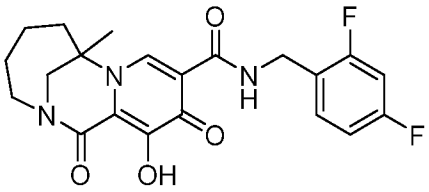
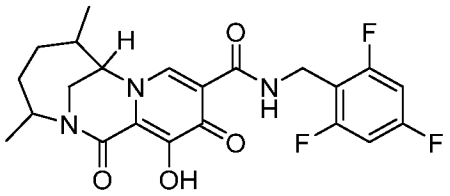
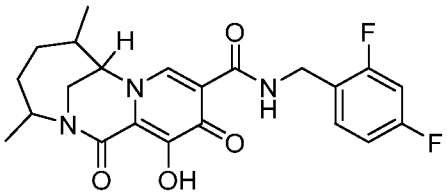
,

,

,

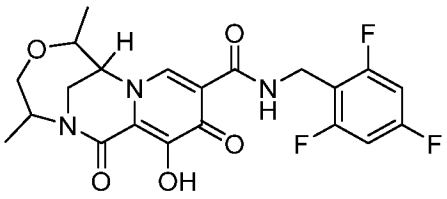
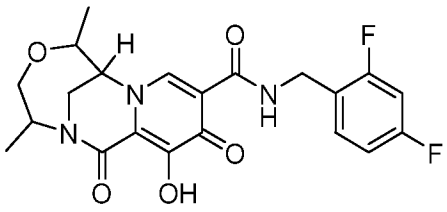

,

,

, и

,

, и

, или

его фармацевтически приемлемая соль.

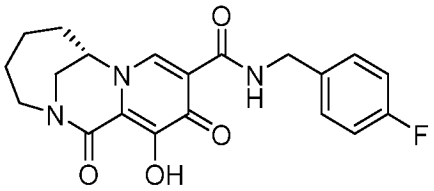
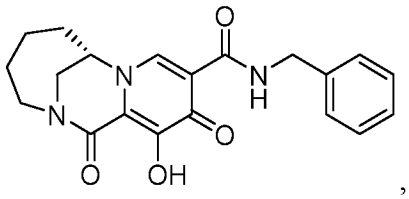
85. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

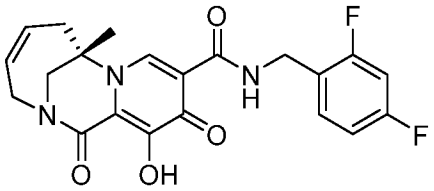
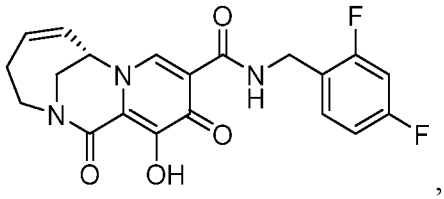

,

,

,

,

,

,

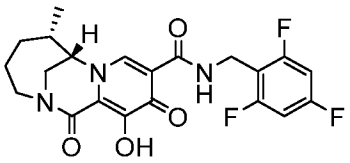
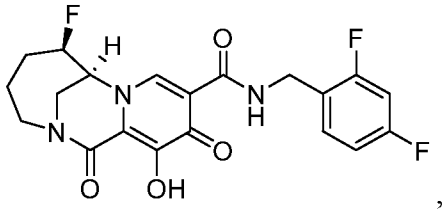

,

,

,

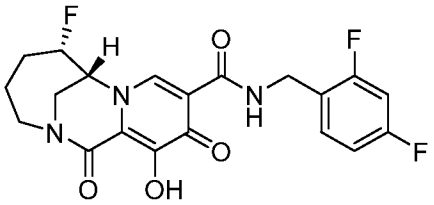
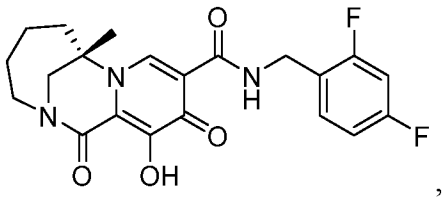
 и  , или его фармацевтически приемлемая соль.

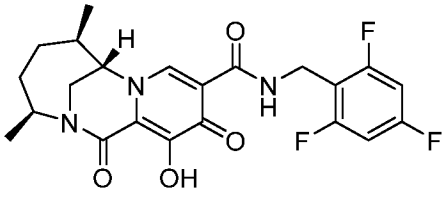
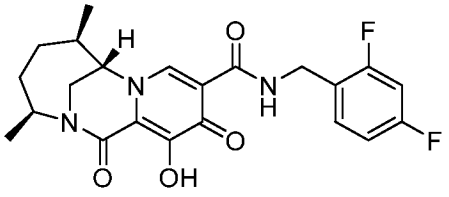
86. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

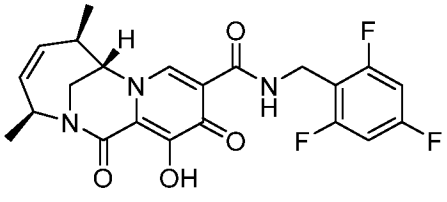
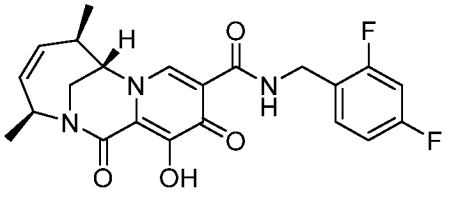
 ,  ,

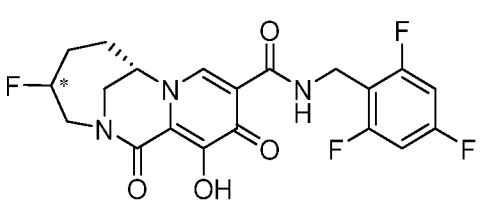
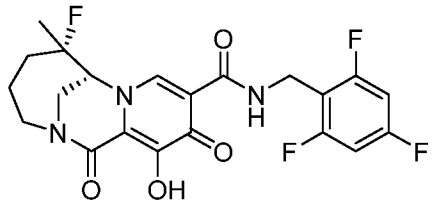
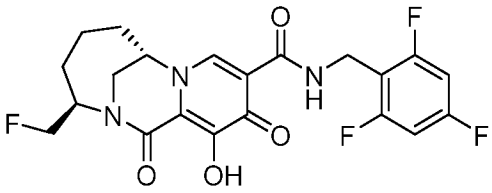
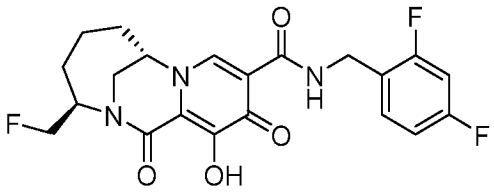
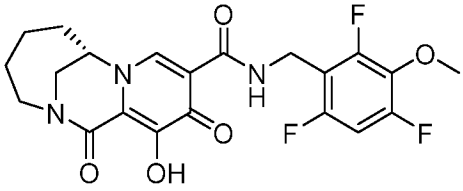
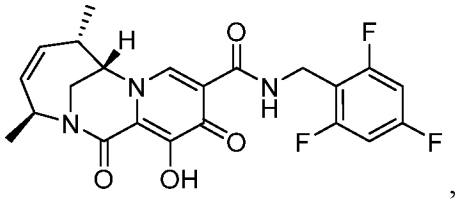
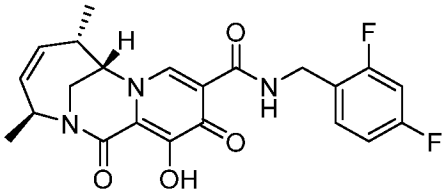
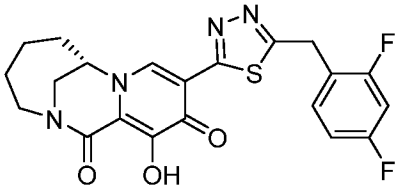
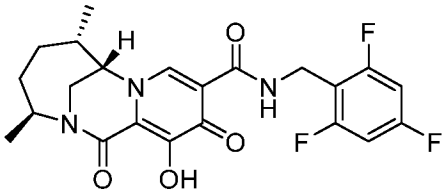
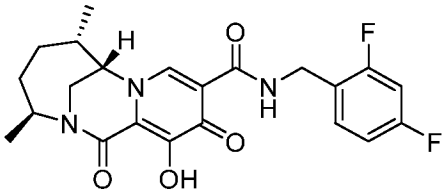
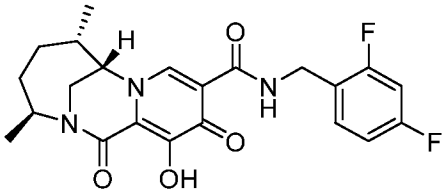
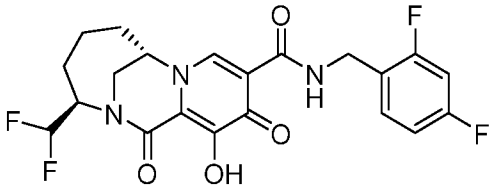
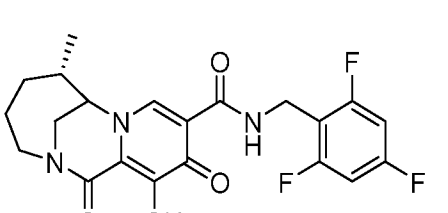
 ,  ,

 ,  ,

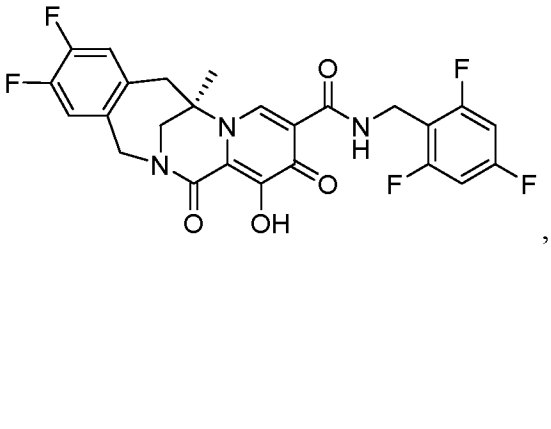
 ,  ,

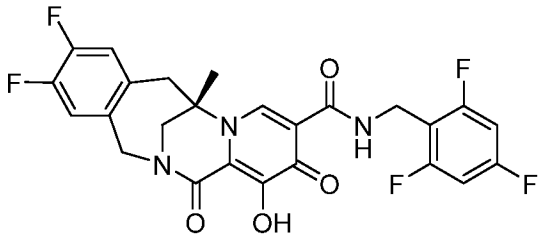
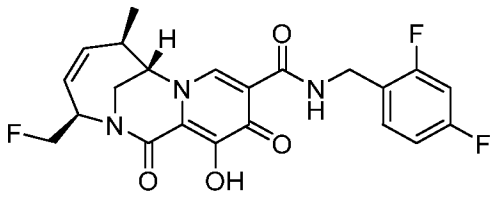
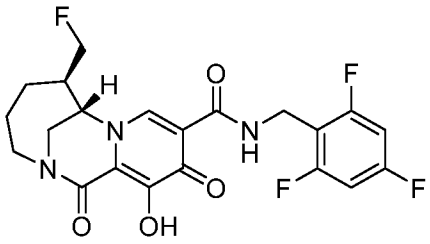
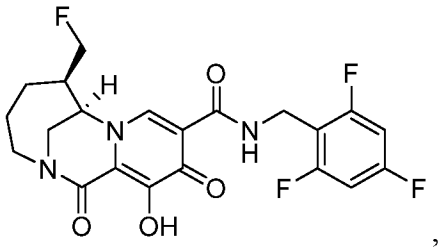
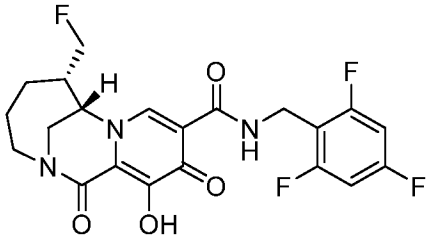
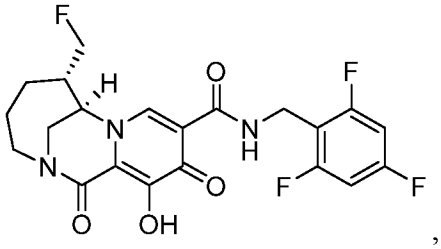
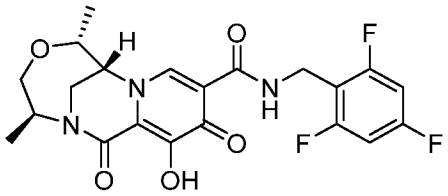
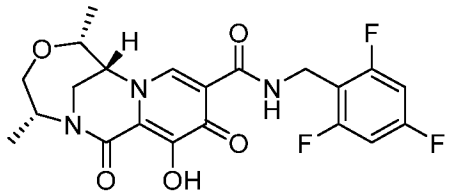
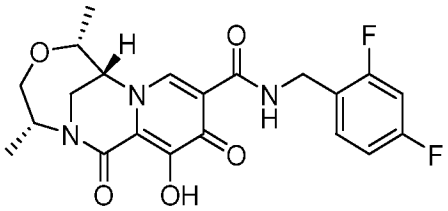
 ,  ,

 ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

и

, или его фармацевтически приемлемая соль.

87. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп .1-86 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

88. Фармацевтическая композиция по п. 87, дополнительно содержащая один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента.

89. Фармацевтическая композиция по п. 88, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агенты против ВИЧ.

90. Фармацевтическая композиция по п. 87 или п. 88, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы капсида ВИЧ, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы CCR5, агенты, реверсирующие латентность, ингибиторы полимеризации капсида, bNAbs против ВИЧ, агонисты TLR7, усилители фармакокинетики, другие лекарственные средства для лечения ВИЧ или их комбинации.

91. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 87-90, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой абакавир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, N-((*S*)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H* -индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1*H* -циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

92. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 87-91 , отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция предназначена для перорального или парентерального введения.

93. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1-86 или его фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по применению.

94. Набор по п. 93, дополнительно содержащий один, два, три или четыре дополнительных терапевтических агента.

95. Набор по п. 93 или 94, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агенты против ВИЧ.

96. Набор по любому из пп. 93-95, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы капсида ВИЧ, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы CCR5, агенты, реверсирующие латентность, ингибиторы полимеризации капсида, bNAbs против ВИЧ, агонисты TLR7, усилители фармакокинетики, другие лекарственные средства для лечения ВИЧ или их комбинации.

97. Набор по любому из пп. 93-96, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой абакавир, тенофовир алафенамид, тенофовир дизопроксил, N-((*S*)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил)бут-1-ин-1-ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамид или их фармацевтически приемлемую соль.

98. Способ лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-86 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 87-92.

99. Способ по п. 98, дополнительно включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических агентов.

100. Способ по п. 99, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агенты против ВИЧ.

101. Способ по п. 99 или п. 100, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы капсида ВИЧ, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы CCR5, агенты, реверсирующие латентность, ингибиторы полимеризации капсида, bNAbs против ВИЧ, агонисты TLR7, усилители фармакокинетики, другие лекарственные средства для лечения ВИЧ или их комбинации.

102. Способ по любому из пп. 99-101, отличающийся тем, что дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой абакавир, тенофовир алафенамид, тенофовир дизопроксил, N-((*S*)-1-(3-(4-хлор-3-(метилсульфонамидо)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H* -индазол-7-ил)-6-(3-метил-3-(метилсульфонил) бут-1-ин-1-

ил)пиридин-2-ил)-2-(3,5-дифторфенил)этил)-2-((3b*S*,4a*R*)-5,5-дифтор-3-(трифторметил)-3b,4,4a,5-тетрагидро-1*H*-циклопропа[3,4]циклопента[1,2-*c*]пиразол-1-ил)ацетамид или их фармацевтически приемлемую соль.

103. Способ по любому из пп. 98-102, отличающийся тем, что введение является пероральным, внутривенным, подкожным или внутримышечным.

104. Применение соединения по любому из пп. 1-86 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 87-92 для лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции.

105. Соединение по любому из пп. 1-86 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из пп. 87-92 для применения в лекарственной терапии.

106. Соединение по любому из пп. 1-86 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по любому из пп. 87-92 для применения для лечения инфекции ВИЧ.

107. Применение соединения по любому из пп. 1-86 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 87-92 для получения лекарственного средства для лечения инфекции ВИЧ у человека, имеющего указанную инфекцию или имеющего риск приобретения указанной инфекции.