(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290846 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.07

(22) Дата подачи заявки
2020.10.16

(51) Int. Cl. ***A61K 31/4375*** (2006.01)
C07D 207/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(54) ИНГИБИРОВАНИЕ ИНТЕГРИНА ЧЕЛОВЕКА $\alpha_4\beta_7$

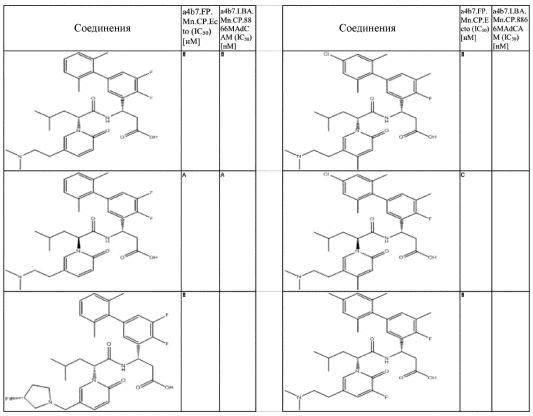
(31) **62/916,062**
(32) **2019.10.16**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/055986**
(87) **WO 2021/076890 2021.04.22**

(71) Заявитель:
МОРФИК ТЕРАПЬЮТИК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бурсавич Мэттью Г., Цуй Дан, Доулинг Джеймс Э., Хан Кристофер Н., Харрисон Брайс А., Линь Фу-Ян, Липпа Блез С., Роджерс Брюс Н., Троуст Дон М., Чжун Чэн, Конзе Кайл Д., Герасюто Алексей И., Ким Пёнчан, Рафи Сальма, Дэй Тайлер, Хикки Юджин, Хуанг Эвелин, Залер Роберт (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Раскрыты низкомолекулярные антагонисты интегрина $\alpha_4\beta_7$ человека и способы их применения для лечения ряда заболеваний и состояний.



202290846 A1

202290846 A1

ИНГИБИРОВАНИЕ ИНТЕГРИНА ЧЕЛОВЕКА $\alpha_4\beta_7$

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

Данная заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США № 62/916062, поданной 16 октября 2019 года.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Раскрыты новые соединения и соответствующие способы, применяемые для ингибирования интегрина $\alpha_4\beta_7$. Соединения и способы, раскрытые в данном документе, применимы для разработки лекарственных препаратов для лечения интегрин $\alpha_4\beta_7$-опосредованных состояний, таких как воспалительное заболевание кишечника (IBD), язвенный колит (UC) и болезнь Крона (CD).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Интегрины представляют собой нековалентно связанные трансмембранные гетеродимерные α/β-рецепторы, вовлеченные во многие процессы, протекающие в клетке. Дифференциальная экспрессия интегринов может регулировать адгезионные свойства клетки, позволяя задействовать различные популяции лейкоцитов в определенные органы в ответ на различные воспалительные сигналы. Интегрины α_4, включая $\alpha_4\beta_7$, играют роль в перемещении лимфоцитов по желудочно-кишечному тракту. Они экспрессируются на большинстве лейкоцитов, включая В- и Т-лимфоциты, где они опосредуют клеточную адгезию посредством селективного связывания со своим первичным лигандом, молекулой клеточной адгезии типа «адрессин» в слизистых оболочках (MAdCAM). Т-лимфоциты памяти, экспрессирующие интегрин $\alpha_4\beta_7$, преимущественно перемещаются в желудочно-кишечный тракт посредством прочного сцепления с молекулой клеточной адгезии типа «адрессин» в слизистых оболочках 1 (MAdCAM-1).

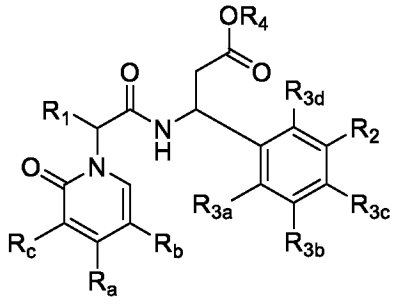
Ингибиторы специфических взаимодействий интегрин-лиганд использовались для лечения различных заболеваний. Например, моноклональные антитела, демонстрирующие высокую аффинность связывания с $\alpha_4\beta_7$, показали терапевтический эффект при аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, таких как болезнь Крона и язвенный колит. Однако такие виды лечения также

характеризуются некоторыми нежелательными свойствами для пациента. Моноклональное антитело, представляющее собой ингибитор интегрина $\alpha_4\beta_7$, вводят посредством парентерального введения, при этом он имеет длительный период полувыведения с невозможностью быстрого изменения воздействия и сниженную активность вследствие образования антител к лекарственным средствам. Средства терапии на основе моноклональных антител могут быть сложными в производстве по сравнению с низкомолекулярными средствами терапии. Кроме того, некоторые средства терапии, которые ингибируют $\alpha_4\beta_7$, также нарушают взаимодействия интегрин $\alpha_4\beta_1$-лиганд, что приводит к опасным побочным эффектам у пациента. Активность интегрина $\alpha_4\beta_1$ связана с возникновением прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (PML), опасной для жизни, и прогрессирующей инфекции головного мозга у пациентов с иммуносупрессией.

Сохраняется медицинская потребность в эффективном и безопасном пероральном ингибиторе интегрина $\alpha_4\beta_7$ в качестве важного дополнения к терапевтическому медицинскому средству для лечения интегрин $\alpha_4\beta_7$-опосредованных состояний, таких как воспалительное заболевание кишечника (IBD), язвенный колит (UC) и болезнь Крона (CD).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I),

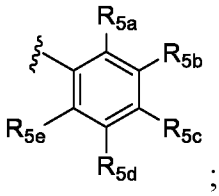
где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CN, $-OCF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила,

замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкокси, -CH_2CF_3 и замещенного или незамещенного –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил, замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_3-C_6)-циклоалкил или замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

R_2 представляет собой 

;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3, -CN и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

R_{3d} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила, галогенид-иона и -(C_1-C_4)-алкокси;

R_4 представляет собой H или замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил;

R_{5a} и R_{5e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила,

замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси; и

R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

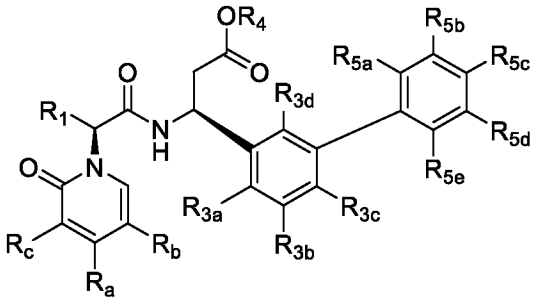
или их фармацевтически приемлемым солям.

В некоторых аспектах настоящего изобретения соединение формулы (I) может представлять собой соединение, где один и только один из R_a, R_b и R_c представляет собой замещенный или незамещенный -(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил (например, изобутил); R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, (C_1-C_4)-алкила (например, метила), галогенид-иона (например, F или Cl), CF_3, $C(H)F_2$ и $C(F)H_2$, при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H; и R_4 представляет собой H.

В некоторых примерах соединение формулы (I) может представлять собой соединение, где один и только один из R_a, R_b и R_c представляет собой замещенный или незамещенный -(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); каждый из R_x и R_y независимо представляет собой незамещенный (C_1-C_6)-алкил (например, метил) или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное гетероциклильное кольцо; R_1 представляет собой незамещенный (C_1-C_6)алкил (например, изобутил); R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, незамещенного (C_1-C_4)-алкила (например, метила, этила, и т. д.), галогенид-иона (например, F или Cl), CF_3, $C(H)F_2$ и $C(F)H_2$, при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H; R_{3c} выбран из группы, состоящей из: H, F, Cl, гидроксила, замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкила (например, метила), замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила (например, циклопропила), (C_1-C_4)-алкокси (например, метокси); R_{3d} выбран из группы, состоящей из H, галогенид-иона (например, F или Cl), замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкила (например, метила) и гидроксила; и R_4 представляет собой H. В некоторых примерах соединение формулы (I), формулы (Ia) и/или формулы (Ib) может представлять собой соединение,

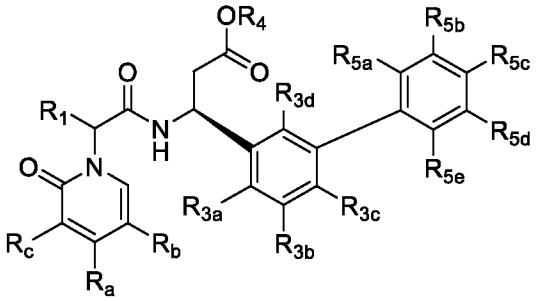
где один и только один из R_a, R_b и R_c представляет собой замещенный или незамещенный -(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); каждый из R_x и R_y независимо представляет собой незамещенный метил или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное гетероциклильное кольцо; R_1 представляет собой изобутил; R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из незамещенного (C_1-C_4)-алкила (например, метила), галогенид-иона (например, F или Cl), CF_3, $C(H)F_2$ и $C(F)H_2$, R_{3c} и R_{3d} одновременно представляют собой H; и R_4 представляет собой H. Например, соединение формулы (I), формулы (Ia) и/или формулы (Ib) может представлять собой соединение, где R_1 представляет собой изобутил; R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из незамещенного (C_1-C_4)-алкила (например, метила), галогенид-иона (например, F или Cl), CF_3, $C(H)F_2$ и $C(F)H_2$, R_{3c} и R_{3d} одновременно представляют собой H; R_4 представляет собой H; и R_{5a}, и R_{5e} каждый представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил (например, метил). Соединение формулы (I) может представлять собой соединение, где один и только один из R_a, R_b и R_c представляет собой замещенный или незамещенный -(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); каждый из R_x и R_y независимо представляет собой незамещенный метил, или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное галогенид-ионом (например, F); R_1 представляет собой изобутил; R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из незамещенного (C_1-C_4)-алкила (например, метила), галогенид-иона (например, F или Cl), CF_3, $C(H)F_2$ и $C(F)H_2$, R_{3c} и R_{3d} одновременно представляют собой H; R_4 представляет собой H; каждый из R_{5a} и R_{5e} представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил (например, метил) и каждый из R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбран из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона (например, F, Cl), CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения аутовоспалительных/аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Крона и язвенный колит; при этом способ предусматривает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества любого из соединений, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (Ia):



(Ia)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R_a, R_b, R_c, R_1, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e} и R_4 в формуле (Ia) независимо определен выше по отношению к формуле (I),



(Ib)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R_a, R_b, R_c, R_1, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e} и R_4 в формуле (Ia) независимо определен выше по отношению к формуле (I).

В данном документе также предусмотрены способы получения и выделения соединений формулы (I), формулы (Ia) и/или формулы (Ib).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фигуре 1** представлена таблица (таблица 1), обобщающая значения ингибирования интегрина $\alpha_4\beta_7$ *in vitro* с помощью иллюстративных соединений (т.е. данные, полученные в результате проведения анализа флуоресцентной поляризации из примера 5 и анализа связывания лиганда из примера 6).

На **фигуре 2** представлена таблица (таблица 2), в которой приведены дополнительные иллюстративные соединения.

На **фигуре 3** представлена таблица (таблица 5), обобщающая значения ингибирования интегрина $\alpha_4\beta_7$ *in vitro* с помощью иллюстративных соединений (т.е. данные, полученные в результате проведения анализа флуоресцентной поляризации из примера 5 и анализа связывания лиганда из примера 6).

На **фигуре 4** представлена таблица (таблица 6), обобщающая значения ингибирования интегрина $\alpha_4\beta_7$ *in vitro* с помощью иллюстративных соединений (т.е. данные, полученные в результате проведения анализа флуоресцентной поляризации из примера 5 и анализа связывания лиганда из примера 6).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются антагонистами по отношению к интегрину $\alpha_4\beta_7$. Соединения будут применяться для лечения заболеваний, которые поддаются лечению с помощью ингибирования интегрина $\alpha_4\beta_7$ (например, болезни Крона (CD) и язвенного колита (UC)).

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для удобства перед дальнейшим описанием настоящего изобретения некоторые термины, используемые в описании, примерах и прилагаемой формуле изобретения, представлены в данном документе. Эти определения должны быть прочитаны в свете остальной части описания и понятны специалисту в данной области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно специалисту в данной области техники.

Для того, чтобы настоящее изобретение было более понятным, некоторые термины и фразы определены ниже и по всему тексту описанию.

Формы единственного числа используются в данном документе для обозначения одного или более одного (т.е. по меньшей мере одного) грамматического объекта

данной формы единственного числа. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Фразу «и/или», применяемую в данном документе в описании и в формуле изобретения, следует понимать как означающую «один из двух или оба вместе» из элементов, соединенных таким образом, т.е. элементы, которые в одних случаях присутствуют совместно, а в других случаях присутствуют раздельно. Несколько элементов, перечисленных с помощью «и/или», должны толковаться одинаково, т.е. «один или более» элементов, соединенных таким образом. Необязательно могут присутствовать другие элементы, отличающиеся от элементов, конкретно указанных в предложении «и/или», независимо от того, связаны они или не связаны с этими конкретно указанными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера ссылка на «А и/или В» при использовании в сочетании с открытым выражением, таким как «содержащий», может относиться в одном варианте осуществления только к А (необязательно включая элементы, отличающиеся от В); в другом варианте осуществления только к В (необязательно включая элементы, отличающиеся от А); в еще одном варианте осуществления - как к А, так и к В (необязательно включая другие элементы) и т.д.

Как используется в описании и в формуле изобретения данного документа «или» следует понимать как имеющее то же значение, что и «и/или», как определено выше. Например, при разделении элементов в списке «или» или «и/или» должны интерпретироваться как включающие, т.е. включение по меньшей мере одного, но также включение более одного из ряда или списка элементов, и, необязательно дополнительных элементов, не включенных в список. Только термины, явно указывающие на обратное, такие как «только один из» или «строго один из» или при использовании в формуле изобретения, «состоящий из», будут относиться к включению ровно одного элемента из числа или списка элементов. Как правило термин «или», используемый в данном документе, следует толковать только как обозначающий исключающие альтернативы (т.е. «один или другой, но не оба вместе»), когда ему предшествуют термины исключительности, такие как «один из двух», «один из», «только один из» или «строго один из». «По сути состоящий из» при

использовании в формуле изобретения имеет свое обычное значение, используемое в области патентного права.

Как используется в описании и в формуле изобретения данного документа фразу «по меньшей мере один» в отношении списка из одного или более элементов следует понимать как означающую по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или более элементов в списке, но не обязательно включающий по меньшей мере один из каждого элемента, конкретно указанного в списке элементов, и не исключающий любые комбинации элементов в списке элементов. Это определение также предусматривает, что необязательно могут присутствовать элементы, отличающиеся от элементов, конкретно указанных в списке элементов, к которым относится фраза «по меньшей мере один», независимо от того, связаны они или не связаны с этими конкретно указанными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера «по меньшей мере один из A и B» (или эквивалентно «по меньшей мере один из A или B», или эквивалентно «по меньшей мере один из A и/или B») может относиться в одном варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного A, без наличия B (и необязательно включающему элементы, отличающиеся от B); в другом варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного, B без наличия A (и необязательно включающему элементы, отличающиеся от A); в еще одном варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного A, и по меньшей мере к одному, необязательно включающему более одного B (и необязательно включающему другие элементы); и т. д.

Следует также понимать, что, если явно не указано иное, в любых заявленных в данном документе способах, которые включают более одного этапа или действия, последовательности этапов или действий способа не обязательно ограничивается последовательностью, в которой приводятся этапы или действия способа.

В формуле изобретения, а также в приведенном выше описании все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «несущий», «имеющий», «вмещающий», «вовлекающий», «удерживающий», «образованный из», и т.п. следует понимать как неограниченные, то есть означающие без ограничения включение. Только переходные фразы «состоящий из» и «состоящий в основном из» должны быть

закрытыми или полузакрытыми переходными фразами, соответственно, как указано в United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03.

Некоторые соединения, содержащиеся в композициях согласно настоящему изобретению, могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. Кроме того, полимеры согласно настоящему изобретению также могут быть оптически активными. Настоящее изобретение охватывает все такие соединения, включающие цис- и транс-изомеры, *R*- и *S*-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, находящиеся в пределах объема настоящего изобретения. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут также присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. Все такие изомеры, а также их смеси, предназначены для включения в настоящее изобретение.

Если, например, необходимым является конкретный энантиомер соединения согласно настоящему изобретению, его можно получить путем асимметричного синтеза или путем дериватизации хирального вспомогательного вещества, где полученную диастереомерную смесь разделяют и вспомогательную группу отщепляют с получением чистых необходимых энантиомеров. В качестве альтернативы если молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино- или группу кислоты, такую как карбоксильная, диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением образованных таким образом диастереомеров с помощью фракционной кристаллизации либо хроматографических средств, хорошо известных в данной области техники, и с последующим выделением чистых энантиомеров.

Структуры, изображенные в данном документе, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопнообогащенных атомов. Например, соединения, полученные посредством замены водорода с помощью дейтерия или трития, или атома углерода с помощью ^{13}C- или ^{14}C-насыщенного углерода, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Все термины «α4β7», «a4B7», «a4b7», «альфа-4 бета-7» и «альфа 4 бета 7» и т. п., применяемые в данном документе, относятся к $\alpha_4\beta_7$.

Фраза «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» или «фармацевтически приемлемый носитель», применяемая в данном документе, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, вовлеченный в перенос или транспортирование химическим субъектом от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он является совместимым с другими ингредиентами состава, не является вредным для пациента и практически полностью является апирогенным. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактозу, глюкозу и сахарозу; (2) виды крахмала, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу и ацетилцеллюлозу; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) вспомогательные вещества, такие как кокосовое масло; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как, этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению являются апирогенными, т.е. не вызывают значительных повышений температуры тела при введении пациенту.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к относительно нетоксичным солям присоединения неорганической и органической кислоты, образованным с соединением(-ями). Такие соли могут быть получены in situ во время конечного выделения и очистки соединения(-ий) или отдельно с помощью осуществления реакции очищенного соединения(-ий) в форме его свободного

основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения таким образом образующейся соли. Иллюстративные соли включают гидробромидные, гидрохлоридные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, нитратные, ацетатные, валератные, олеатные, пальмитатные, стеаратные, лауратные, бензоатные, лактатные, фосфатные, тозилатные, цитратные, малеатные, фумаратные, сукцинатные, тартратные, нафтилатные, мезилатные, глюкогептонатные, лактобионатные и лаурилсульфонатные соли и т.п. (См., например, Berge et al. (1977) «Pharmaceutical Salts», *J. Pharm. Sci*. 66:1-19.).

В других случаях соединения, используемые в способах согласно настоящему изобретению, могут содержать одну или более групп кислоты и, таким образом, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин «фармацевтически приемлемые соли» в таких случаях относится к относительно нетоксичным солям присоединения неорганического и органического основания, образованным с соединением(-ями). Подобным образом такие соли могут быть получены in situ во время конечного выделения и очистки соединения(-ий) или отдельно с помощью осуществления реакции очищенного соединения(-ий) в форме его свободной кислоты с подходящим основанием, например, гидроксидом, карбонатом или бикарбонатом фармацевтически приемлемого катиона металла с аммонием или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Иллюстративные щелочные или щелочноземельные соли включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т.п. Иллюстративные органические амины, применяемые для образования солей присоединения основания включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, пиперазин и т.п. (см., например, Berge et al., *supra*).

«Терапевтически эффективное количество» (или «эффективное количество») соединения в отношении применения в лечении относится к количеству соединения в препарате, которое, при введении в виде части необходимой схемы введения доз (млекопитающему, предпочтительно человеку), облегчает симптом, улучшает состояние или замедляет проявление болезненных состояний в соответствии с клинически приемлемыми стандартами для нарушения или состояния, подлежащих

лечению, или с косметической целью, например, при разумном соотношении польза/риск, применимом к любому терапевтическому лечению.

Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение является известным из уровня техники и включает введение хозяину одной или более рассматриваемых композиций.. Если ее вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, заболевания или другого нежелательного состояния животного-хозяина), то лечение является профилактическим, (т.е., оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния), при этом если ее вводят после проявления нежелательного состояния, то лечение является терапевтическим (т.е., оно направлено на уменьшение, улучшение или стабилизирование существующих нежелательных условий или побочных эффектов).

Термин «пациент» относится к млекопитающему, нуждающемуся в конкретном лечении. В определенных вариантах осуществления пациент представляет собой примата, собаку, кошку или лошадь. В определенных вариантах осуществления пациент представляет собой человека.

Алифатическая цепь предусматривает классы алкила, алкенила и алкинила, определенные ниже. Прямая алифатическая цепь ограничивается фрагментами неразветвленной углеродной цепи. Применяемый в данном документе термин «алифатическая группа» относится к прямой цепи, разветвленной цепи или циклической алифатической углеводородной группе и включает насыщенную и ненасыщенную алифатическую группу, такую как алкильную группу, алкенильную группу или алкинильную группу.

«Алкил» относится к фрагменту полностью насыщенной циклической или ациклической, разветвленной или неразветвленной углеродной цепи, содержащей определенное число атомов углерода или от 1 до 30 атомов углерода, если не указано иное. Например, алкил с 1-8 атомами углерода относится к фрагментам, таким как метил, этил, пропил бутил, пентил, гексил, гептил и октил и таким фрагментам, которые являются позиционными изомерами данных фрагментов. Алкил с 10-30 атомами углерода включает децил, ундецил, додецил, тридецил, тетрадецил, пентадецил, гексадецил, гептадецил, октадецил, нонадецил, эйкозил, генейкозил,

докозил, трикозил и тетракозил. В определенных вариантах осуществления алкил с прямой цепью или разветвленной цепью содержит 30 или менее атомов углерода в его главной цепи (например, C_1-C_{30} для прямых цепей, C_3-C_{30} для разветвленных цепей) и более предпочтительно 20 или менее. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. Применяемый в данном документе как «Me», так и $–CH_3$ относится к метилу.

Применяемый в данном документе термин «алкилен» относится к алкильной группе, содержащей определенное число атомов углерода, например, от 2 до 12 атомов углерода, которая содержит две точки присоединения к оставшейся части соединения на его наиболее длинной углеродной цепи. Неограничивающие примеры алкиленовых групп включают метилен $-(CH_2)-$, этилен $-(CH_2CH_2)-$, н-пропилен $-(CH_2CH_2CH_2)-$, изопропилен $-(CH_2CH(CH_3))-$ и т.п. Алкиленовые группы могут представлять собой фрагмент циклической или ациклической, разветвленной или неразветвленной углеродной цепи и могут быть необязательно замещенными одним или более заместителями.

«Циклоалкил» означает моно- или бициклические, или мостиковые, или спироциклические, или полициклические насыщенные карбоциклические кольца, каждые из которых содержат от 3 до 12 атомов углерода. Аналогично предпочтительные циклоалкилы содержат от 3–10 атомов углерода в своей кольцевой структуре и более предпочтительно содержат 3–6 атомов углерода в кольцевой структуре. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными.

Если число атомов углерода не указано иным образом, термин «низший алкил», применяемый в данном документе, означает алкильную группу, как определено выше, но содержащую от одного до десяти атомов углерода, более предпочтительно от одного до шести атомов углерода в структуре его главной цепи, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Аналогично «низший алкенил» и «низший алкинил» предусматривают подобные длины цепей. По всему тексту заявки предпочтительными алкильными группами являются низшие алкилы. В определенных вариантах осуществления заместитель, обозначенный в данном документе как алкил, представляет собой низший алкил.

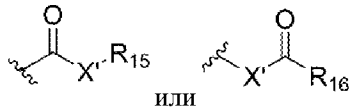
Термин «арил», применяемый в данном документе, включает 3–12-членную замещенную или незамещенную ароматическую группу с одним кольцом, в которой каждый атом кольца представляет собой углерод (т.е., карбоциклический арил) или где один или более атомов представляют собой гетероатомы (т.е., гетероарил). Предпочтительно арильные группы включают 5–12-членные кольца, более предпочтительно 6–10-членные кольца. Термин «арил» также включает полициклические кольцевые системы, содержащие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими в двух сопряженных кольцах, где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. Карбоциклические арильные группы включают бензол, нафталин, фенантрен, фенол, анилин и т.п. Гетероарильные группы включают замещенные или незамещенные ароматические 3–12-членные кольцевые структуры, более предпочтительно 5–12-членные кольца, более предпочтительно 5–10-членные кольца, кольцевые структуры которых включают от одного до четырех гетероатомов. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и т.п. Арил и гетероарил могут быть моноциклическими, бициклическими или полициклическими.

Термин «гало», «галогенид-ион» или «галоген», применяемый в данном документе, означает галоген и включает, например, без ограничения фтор, хлор, бром, йод и т.п., как в радиоактивных, так и в нерадиоактивных формах. В предпочтительном варианте осуществления галоген выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и брома.

Термины «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» относятся к 3–12-членным кольцевым структурам, более предпочтительно к 5–12-членным кольцам, более предпочтительно 5–10-членным кольцам, кольцевые структуры которых включают от одного до четырех гетероатомов. Гетероциклилы могут быть моноциклическими, бициклическими, спироциклическими или полициклическими. Гетероциклильные группы включают, например, тиофен, тиантрен, фуран, пиран, изобензофуран, хромен, ксантен, феноксатиин, пиррол, имидазол, пиразол, изотиазол,

изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, индолизин, изоиндол, индол, индазол, пурин, хинолизин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, птеридин, карбазол, карболин, фенантридин, акридин, пиримидин, фенантролин, феназин, фенарзанин, фенотиазин, фуразан, феноксазин, пирролидин, оксолан, тиолан, оксазол, пиперидин, пиперазин, морфолин, лактоны, лактамы, такие как азетидиноны и пирролидиноны, сультамы, сультоны и т.п. Гетероциклическое кольцо может быть замещенным в одном или более положениях с помощью таких заместителей, описанных выше, как, например, галогена, алкила, аралкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гидроксила, амино, нитро, сульфгидрила, имино, амидо, фосфата, фосфоната, фосфината, карбонила, карбоксила, силила, сульфамоила, сульфинила, эфира, алкилтио, сульфонила, кетона, альдегида, сложного эфира, гетероциклила, ароматического или гетероароматического фрагмента, $-CF_3$, -CN и т.п.

Термин «карбонил» является известным из уровня техники и включает такие фрагменты, которые могут быть представлены формулой



или

где X' представляет собой связь или представляет собой кислород или серу, и R_{15} представляет собой водород, алкил, алкенил, $-(CH_2)_m-R_{10}$ или фармацевтически приемлемую соль, R_{16} представляет собой водород, алкил, алкенил или $-(CH_2)_m-R_{10}$, где m и R_{10} определены выше. Если X' представляет собой кислород и R_{15} или R_{16} не представляет собой водород, формула соответствует «сложному эфиру». Если X' представляет собой кислород и R_{15} представляет собой, как определено выше, фрагмент, указанный в данном документе как карбоксильная группа, и, в частности, если R_{15} представляет собой водород, формула соответствует «карбоновой кислоте». Если X' представляет собой кислород и R_{16} представляет собой водород, формула соответствует «формиату». С другой стороны, если X' представляет собой связь и R_{15} не представляет собой водород, вышеуказанная формула соответствует «кетоновой» группе. Если X' представляет собой связь и R_{15} представляет собой водород, вышеуказанная формула соответствует «альдегидной» группе.

Предполагается, что применяемый в данном документе термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, те, которые описаны в данном документе выше, и, например, замещены одним или более и заместителями, выбранными из алкила, циклоалкила, гетероциклилалкила, галогена, OH, OMe, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, CF_3, $C(H)_2CF_3$, SF_5, $CHFCH_2$амина, CH_2амина и CN. Допустимые заместители могут быть одним или более и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут предусматривать водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается допустимыми заместителями органических соединений. Следует понимать, что «замещение» или «замещено» включает неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, которое не самопроизвольно подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминация и т.д.

Применяемый в данном документе термин «нитро» означает $-NO_2$; термин «галоген» обозначает -F, -Cl, -Br или -I; термин «гидроксил» означает -OH и термин «циано» означает –CN.

Применяемое в данном документе определение каждого выражения, например, алкил, m, n, и т.д., если он встречается более одного раза в любой структуре, предполагается независимым от его определения в другом месте той же структуры.

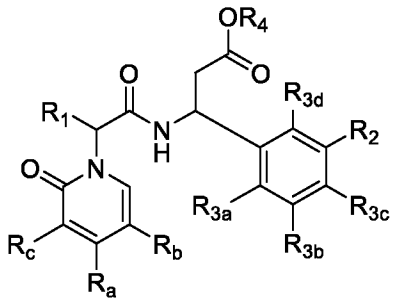
Термин «пролекарство», применяемый в данном документе, охватывает соединения, которые при физиологических условиях превращаются в терапевтически активные средства. Общие способы получения пролекарств должны включать выбранные фрагменты, которые гидролизуются в физиологических условиях для

выявления желаемой молекулы. В других вариантах осуществления пролекарство превращается под действием ферментативной активности животного-хозяина.

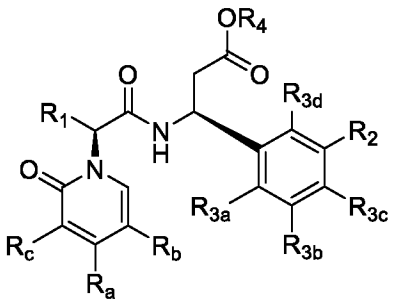
Для целей настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, inside cover.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

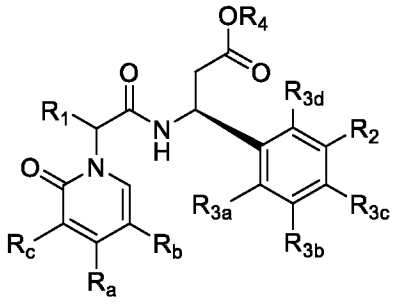
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib):



(I)



(Ia)



(Ib)

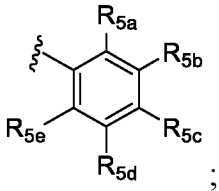
или его фармацевтически приемлемой соли;

где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CN, $-OCF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкокси, $-CH_2CF_3$ и замещенного или незамещенного –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил, замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_3-C_6)-циклоалкил или замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

R_2 представляет собой 

;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, $-OCF_3$ и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, $-OCF_3$, -CN и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

R_{3d} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила, галогенид-иона и -(C_1-C_4)-алкокси;

R_4 представляет собой H или замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил;

R_{5a} и R_{5e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси; и

R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) может представлять собой соединение, где: R_a представляет собой Me; R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо; R_c представляет собой H; R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; R_{3b} представляет собой (C_1-C_5)-алкил; R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой H; R_4 представляет собой H; R_{5a} и R_{5e} представляют собой (C_1-C_5)-алкил; и R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) может представлять собой соединение, где: R_a представляет собой Me; R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо; R_c представляет собой H; R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; R_{3b} представляет собой галогенид-ион; R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой H; R_4 представляет собой H; R_{5a} и R_{5e} представляют собой (C_1-C_5)-алкил; и R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или

незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) может представлять собой соединение, где: R_a представляет собой H; R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо; R_c представляет собой $CH(F)_2$; R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; R_{3b} представляет собой (C_1-C_5)-алкил; R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой H; R_4 представляет собой H; R_{5a} и R_{5e} представляют собой (C_1-C_5)-алкил; и R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) может представлять собой соединение, где: R_a представляет собой H; R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо; R_c представляет собой галогенид-ион; R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; R_{3b} представляет собой (C_1-C_5)-алкил; R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой H; R_4 представляет собой H; R_{5a} и R_{5e} представляют собой (C_1-C_5)-алкил; и R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) может представлять собой соединение, где: R_a представляет собой CF_3; R_b представляет собой

замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо; R_c представляет собой H; R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; R_{3b} представляет собой (C_1-C_5)-алкил; R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой H; R_4 представляет собой H; R_{5a} и R_{5e} представляют собой (C_1-C_5)-алкил; и R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) может представлять собой соединение, где: R_a представляет собой CF_3; R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо; R_c представляет собой H; R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; R_{3b} представляет собой CF_3; R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой H; R_4 представляет собой H; R_{5a} и R_{5e} представляют собой (C_1-C_5)-алкил; и R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) может представлять собой соединение, где: R_a представляет собой CF_3; R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо; R_c представляет собой H; R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; R_{3b} представляет собой галогенид-ион; R_{3c}

представляет собой H; R_{3d} представляет собой H; R_4 представляет собой H; R_{5a} и R_{5e} представляют собой (C_1-C_5)-алкил; и R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) может представлять собой соединение, где: R_a представляет собой CF_3; R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо; R_c представляет собой H; R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; R_{3b} представляет собой (C_3-C_6)-циклоалкил; R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой галогенид-ион; R_4 представляет собой H; R_{5a} и R_{5e} представляют собой (C_1-C_5)-алкил; и R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси, или его фармацевтически приемлемую соль.

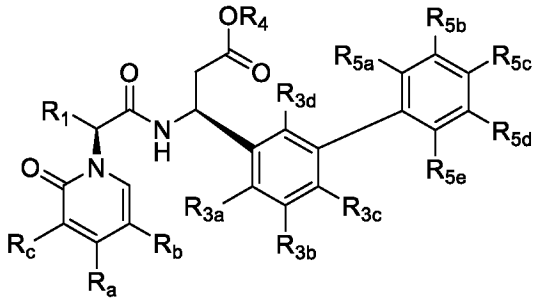
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) может представлять собой соединение, где: R_a представляет собой CF_3; R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо; R_c представляет собой H; R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; R_{3b} представляет собой CF_3; R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой галогенид-ион; R_4 представляет собой H; R_{5a} и R_{5e} представляют собой (C_1-C_5)-алкил; и R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила,

замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси, или его фармацевтически приемлемую соль.

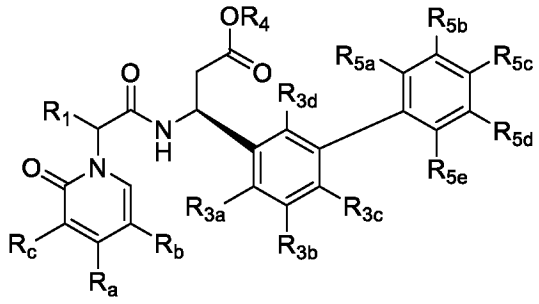
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) может представлять собой соединение, где: R_a представляет собой CF_3; R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо; R_c представляет собой H; R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; R_{3b} представляет собой (C_1-C_5)-алкил; R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой галогенид-ион; R_4 представляет собой H; R_{5a} и R_{5e} представляют собой (C_1-C_5)-алкил; и R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) может представлять собой соединение, где R_{5a} представляет собой галогенид-ион или (C_1-C_5)-алкил; R_{5b} представляет собой H, галогенид-ион или замещенный или незамещенный (C_1-C_5)-алкил; R_{5c} представляет собой H, галогенид-ион, замещенный или незамещенный (C_1-C_5)-алкил или замещенный или незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил; и R_{5d} выбран из группы, состоящей из H, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси; и R5e представляет собой галогенид-ион или (C_1-C_5)-алкил.

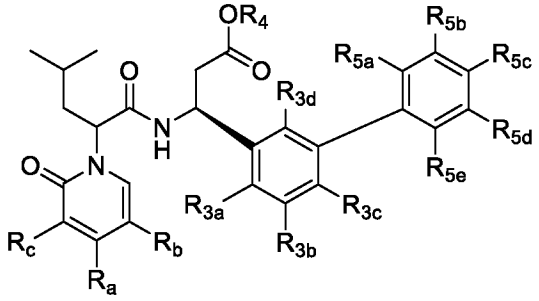
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic) и/или формулы (Id):



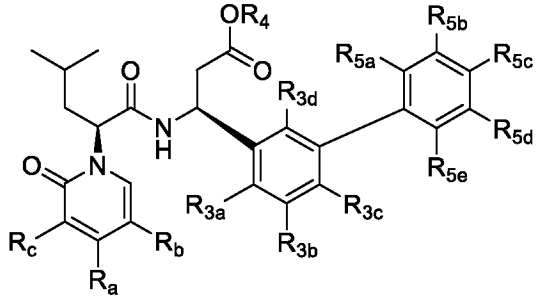
(Ia)



(Ib)



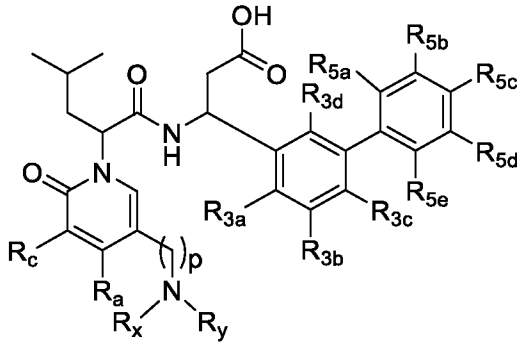
(Ic)



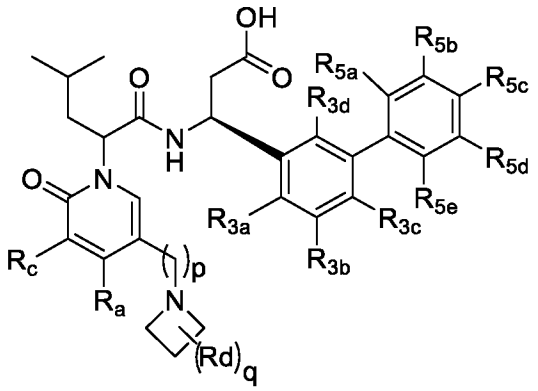
(Id),

где каждый из R_a, R_b, R_c, R_1, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e} и R_4 в формуле (Ia), формуле (Ib), формуле (Ic) и формуле (Id) независимо определен выше по отношению к формуле (I).

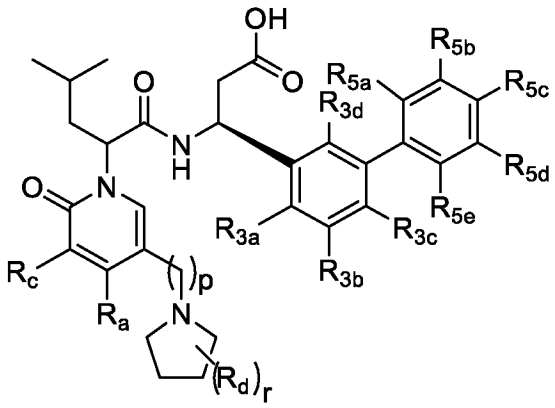
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (II), включая соединения формулы (IIa), формулы (IIb) или формулы (IIc):



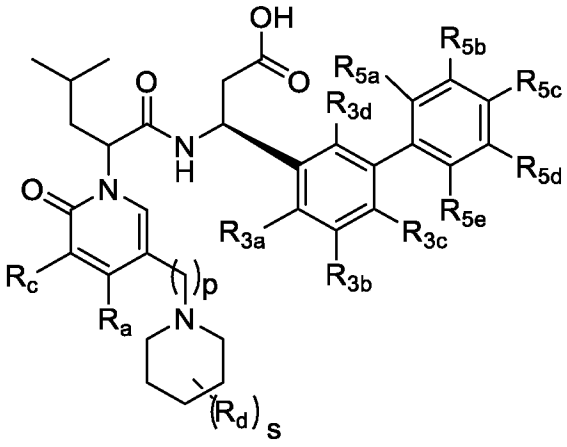
(II)



(IIa)



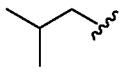
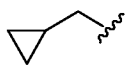
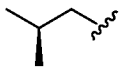
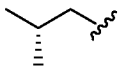
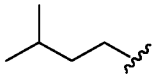
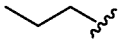
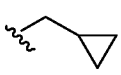
(IIb)

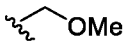


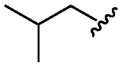
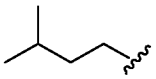
(IIc),

где R_a, R_c, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d} и R_{5e} описаны в формуле (I); p равняется 1, 2 или 3; q равняется 0, 1, 2 или 3; r равняется 0, 1, 2, 3 или 4; s равняется 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и каждый R_d независимо выбран из группы, состоящей из галогенид-иона, (C_1-C_5)-алкила, (C_1-C_4)-алкокси, -CF_3, -C(H)F_2, -OCF_3 и -CN. В некоторых

вариантах осуществления по меньшей мере один вариант R_d представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один вариант R_d представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один вариант R_d представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений формулы (IIa), где q равняется 1. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений формулы (IIb), где r равняется 1. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений формулы (IIc), где s равняется 1.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_1 представляет собой незамещенный (C_1-C_6)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_1 представляет собой замещенный (C_1-C_6)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_1 представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления R_1 представляет собой метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_1 выбран из группы, состоящей из , , , , ,  и . В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_1 представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_1 представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R_1 представляет собой . В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_1 представляет собой замещенный (C_1-

C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_1 представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления R_1 представляет собой 

. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_1 представляет собой . В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_1 представляет собой .

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой H; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен галогеном. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{3a} представляет собой метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой замещенный или незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой циклопропил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления настоящее

изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой замещенный -(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой незамещенный -(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой $-OCF_3$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–CH_2OMe$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3a} представляет собой F.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой H; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен галогеном. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{3b} представляет собой метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных

соединений, где R_{3b} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой замещенный или незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой циклопропил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой замещенный -(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой незамещенный -(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой $-OCF_3$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–CH_2OMe$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4)-алкилена, необязательно замещенного одним или более атомами галогенид-иона и (C_3-C_6)-циклоалкила. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} выбран из группы,

состоящей из метила, циклопропила и CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} выбран из группы, состоящей из галогенид-иона, (C_1-C_4)-алкилена, необязательно замещенного одним или более атомами галогенид-иона, и (C_3-C_6)-циклоалкила. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} выбран из группы, состоящей из F, Cl, метила и CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой F. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой Cl. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3b} представляет собой CF_3.

В определенных вариантах осуществления R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, (C_1-C_5)-алкила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$ и $C(F)H_2$; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H. Например, R_{3a} и R_{3b} могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила, Cl, F, CF_3, $C(H)F_2$ и $C(F)H_2$; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H. В определенных вариантах осуществления R_{3a} представляет собой галогенид-ион и R_{3b} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4)-алкилена, необязательно замещенного одним или более атомами галогенид-иона, и (C_3-C_6)-циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R_{3a} представляет собой F, и R_{3b} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4)-алкилена, необязательно замещенного одним или более атомами галогенид-иона, и (C_3-C_6)-циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R_{3a} представляет собой F, и R_{3b} выбран из группы, состоящей из метила, циклопропила и CF_3. В определенных вариантах осуществления R_{3a} представляет собой F, и R_{3b} выбран из группы, состоящей из F, Cl, метила и CF_3. В определенных вариантах осуществления

R_{3a} представляет собой F, и R_{3b} выбран из группы, состоящей из F, Cl, метила, циклопропила и CF_3.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} выбран из группы, состоящей из: H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного циклопропила, гидроксила, метокси, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$ и –CN. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен галогеном. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{3c} представляет собой метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой замещенный или незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой циклопропил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных

вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой замещенный -(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой незамещенный -(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой $-OCF_3$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–CH_2OMe$.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой H; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; и R_{3b} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4)-алкилена, необязательно замещенного одним или более атомами галогенид-иона, и (C_3-C_6)-циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R_{3c} представляет собой H; R_{3a} представляет собой F; и R_{3b} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4)-алкилена, необязательно замещенного одним или более атомами галогенид-иона, и (C_3-C_6)-циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R_{3c} представляет собой H; R_{3a} представляет собой F; и R_{3b} выбран из группы, состоящей из метила, циклопропила и CF_3. В определенных вариантах осуществления R_{3c} представляет собой H; R_{3a} представляет собой F; R_{3b} выбран из группы, состоящей из F, Cl, метила и CF_3. В определенных вариантах осуществления R_{3c} представляет собой H; R_{3a} представляет собой F; R_{3b} выбран из группы, состоящей из F, Cl, метила, циклопропила и CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила, галогенид-иона, метокси, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$ и $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой H. В определенных вариантах осуществления

настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен галогеном. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой F. В определенных вариантах осуществления R_{3d} представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой замещенный или незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой циклопропил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой замещенный -(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой незамещенный -(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления -(C_1-C_4)-алкокси представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой $-OCF_3$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому

из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3d} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–CH_2OMe$.

В некоторых вариантах осуществления R_{3c} и R_{3d} являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления R_{3c} и R_{3d} одновременно представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления R_{3c} и R_{3d} являются различными. В некоторых вариантах осуществления R_{3c} представляет собой H, и R_{3d} представляет собой H или галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления R_{3c} представляет собой H, и R_{3d} представляет собой F.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} и R_{3d} одновременно представляют собой H; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; и R_{3b} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4)-алкилена, необязательно замещенного одним или более атомами галогенид-иона, и (C_3-C_6)-циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R_{3c} и R_{3d} одновременно представляют собой H; R_{3a} представляет собой F, и R_{3b} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4)-алкилена, необязательно замещенного одним или более атомами галогенид-иона, и (C_3-C_6)-циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R_{3c} и R_{3d} одновременно представляют собой H; R_{3a} представляет собой F; и R_{3b} выбран из группы, состоящей из метила, циклопропила и CF_3. В определенных вариантах осуществления R_{3c} и R_{3d} одновременно представляют собой H; R_{3a} представляет собой F; R_{3b} выбран из группы, состоящей из F, Cl, метила и CF_3. В определенных вариантах осуществления R_{3c} и R_{3d} одновременно представляют собой H; R_{3a} представляет собой F; R_{3b} выбран из группы, состоящей из F, Cl, метила, циклопропила и CF_3.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой F; R_{3a} представляет собой галогенид-ион; и R_{3b} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4)-алкилена, необязательно замещенного одним или более атомами галогенид-иона, и (C_3-C_6)-циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R_{3c}

представляет собой H; R_{3d} представляет собой F; R_{3a} представляет собой F; и R_{3b} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_4)-алкилена, необязательно замещенного одним или более атомами галогенид-иона, и (C_3-C_6)-циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой F; R_{3a} представляет собой F; и R_{3b} выбран из группы, состоящей из метила, циклопропила и CF_3. В определенных вариантах осуществления R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой F; R_{3a} представляет собой F; R_{3b} выбран из группы, состоящей из F, Cl, метила и CF_3. В определенных вариантах осуществления R_{3c} представляет собой H; R_{3d} представляет собой F; R_{3a} представляет собой F; R_{3b} выбран из группы, состоящей из F, Cl, метила, циклопропила и CF_3.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_4 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_4 представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_4 представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_4 представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_4 представляет собой метил или этил.

В определенных вариантах осуществления R_{5a} представляет собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен одним или более атомами галогена. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой Cl или

F. В определенных вариантах осуществления R_{5a} представляет собой метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления R_{5a} представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5a} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R_{5a} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления (C_3-C_6)-циклоалкил представляет собой циклопропил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой (C_1-C_4)-алкокси. В некоторых вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкокси представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой гидроксил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой $–OCF_3$. В определенных вариантах осуществления R_{5a} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-

(C_1-C_4)-алкокси представляет собой –CH_2OMe. В определенных вариантах осуществления R_{5a} представляет собой CH_2OH.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен галогеном. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5b} представляет собой метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления R_{5a} представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5b} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R_{5b} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой (C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой гидроксил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из

вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой $–OCF_3$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–CH_2OMe$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен галогеном. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5c} представляет собой метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления R_{5c} представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5c} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R_{5c} представляет собой циклопропил. В определенных вариантах осуществления R_{5c} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из

вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой (C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой гидроксил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой $–OCF_3$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–CH_2OMe$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен галогеном. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5d} представляет собой метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления R_{5d} представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах

осуществления R_{5d} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R_{5d} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой (C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой гидроксил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой $–OCF_3$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–CH_2OMe$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный (C_1-C_5)-алкил

замещен галогеном. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5e} представляет собой метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления R_{5e} представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5e} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R_{5e} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой (C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой гидроксил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой $–OCF_3$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–CH_2OMe$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой водород.

В определенных вариантах осуществления R_{5b} представляет собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен одним или более атомами галогена. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5b} представляет собой метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5b} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R_{5b} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления (C_3-C_6)-циклоалкил представляет собой циклопропил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой (C_1-C_4)-алкокси. В некоторых вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкокси представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой гидроксил. В определенных

вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой $–OCF_3$. В определенных вариантах осуществления R_{5b} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5b} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–CH_2OMe$. В определенных вариантах осуществления R_{5b} представляет собой CH_2OH.

В определенных вариантах осуществления R_{5c} представляет собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен одним или более атомами галогена. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5c} представляет собой метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5c} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R_{5c} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления (C_3-C_6)-циклоалкил представляет собой циклопропил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее

изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой $(C_1\text{-}C_4)$-алкокси. В некоторых вариантах осуществления $(C_1\text{-}C_4)$-алкокси представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой гидроксил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой $–OCF_3$. В определенных вариантах осуществления R_{5c} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5a} представляет собой замещенный $(C_1\text{-}C_4)$-алкилен-$(C_1\text{-}C_4)$-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5c} представляет собой незамещенный $(C_1\text{-}C_4)$-алкилен-$(C_1\text{-}C_4)$-алкокси. В определенных вариантах осуществления $(C_1\text{-}C_4)$-алкилен-$(C_1\text{-}C_4)$-алкокси представляет собой $–CH_2OMe$. В определенных вариантах осуществления R_{5c} представляет собой CH_2OH.

В определенных вариантах осуществления R_{5d} представляет собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой замещенный или незамещенный $(C_1\text{-}C_4)$-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой незамещенный $(C_1\text{-}C_4)$-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой замещенный $(C_1\text{-}C_4)$-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный $(C_1\text{-}C_5)$-алкил замещен одним или более атомами галогена. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5d} представляет собой метил, этил,

изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5d} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R_{5d} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления (C_3-C_6)-циклоалкил представляет собой циклопропил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой (C_1-C_4)-алкокси. В некоторых вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкокси представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой гидроксил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой $–OCF_3$. В определенных вариантах осуществления R_{5d} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5d} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–CH_2OMe$. В определенных вариантах осуществления R_{5d} представляет собой CH_2OH.

В определенных вариантах осуществления R_{5e} представляет собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен одним или более атомами галогена. В определенных вариантах осуществления галоген представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5e} представляет собой метил, этил, изопропил, н-пропил, изобутил, н-бутил или трет-бутил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления R_{5e} представляет собой замещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В определенных вариантах осуществления R_{5e} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления (C_3-C_6)-циклоалкил представляет собой циклопропил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой (C_1-C_4)-алкокси. В некоторых вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкокси представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой гидроксил. В определенных

вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой $–OCF_3$. В определенных вариантах осуществления R_{5e} представляет собой CN. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_{5e} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–CH_2OMe$. В определенных вариантах осуществления R_{5e} представляет собой CH_2OH.

В некоторых вариантах осуществления R_{5a} и R_{5e} являются одинаковыми. Например, R_{5a} и R_{5e} одновременно могут представлять собой замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В некоторых примерах R_{5a} и R_{5e} одновременно представляют собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил (например, метил). В некоторых примерах R_{5a} и R_{5e} одновременно представляют собой незамещенный метил.

В некоторых вариантах осуществления R_{5b} и R_{5d} являются одинаковыми. Например, R_{5a} и R_{5e} одновременно могут представлять собой водород.

В некоторых вариантах осуществления R_{5a} и R_{5e} одновременно замещены, и R_{5b} и R_{5d} одновременно представляют собой водород. Например, R_{5a} и R_{5e} одновременно могут представлять собой (одинаковые или различные) замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В некоторых примерах R_{5a} и R_{5e} одновременно могут представлять собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил (например, метил), и R_{5b} и R_{5d} одновременно представляют собой водород. В некоторых примерах R_{5a} и R_{5e} одновременно незамещены метилом, и R_{5b} и R_{5d} одновременно представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R_{5a} и R_{5e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R_{5c} представляет собой водород, галогенид-ион (например, F), замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкокси

(например, метокси), или замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил (например, метил).

В некоторых вариантах осуществления R_{5a} и R_{5e} одновременно представляют собой замещенный или незамещенный (C_1-C_5)-алкил, одновременно R_{5b} и R_{5d} представляют собой водород, и R_{5c} представляет собой водород, галогенид-ион (например, F), замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкокси (например, метокси), или замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил (например, метил). Например, R_{5a} и R_{5e} одновременно могут представлять собой метил; R_{5b} и R_{5d} одновременно представляют собой водород; и R_{5c} выбран из группы, состоящей из водорода, галогенид-иона (например, F), замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси (например, метокси) и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкила (например, метила). В некоторых примерах R_{5a} и R_{5e} одновременно могут представлять собой метил; R_{5b} и R_{5d} одновременно представляют собой водород; и R_{5c} выбран из группы, состоящей из водорода, F, Cl, метокси и метила. В некоторых примерах каждый из R_{5a}, R_{5c} и R_{5e} представляет собой метил; и R_{5b} и R_{5d} одновременно представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a, R_b и R_c предусматривают заряженный амин. По меньшей мере один из R_a, R_b и R_c может представлять собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); где R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила или замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное гетероциклильное кольцо.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где только один из R_a, R_b и R_c представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); где R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила или замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В

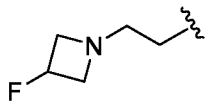
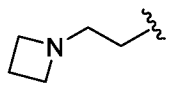
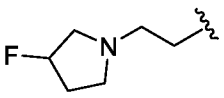
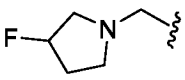
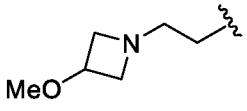
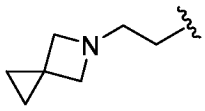
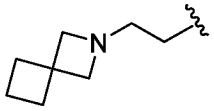
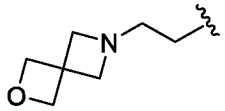
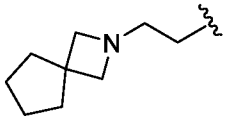
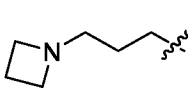
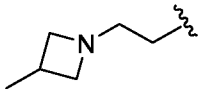
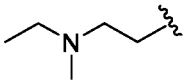
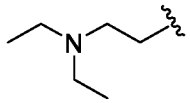
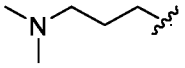
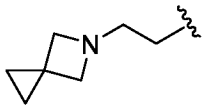
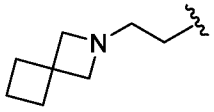
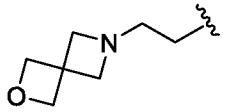
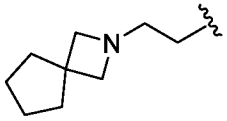
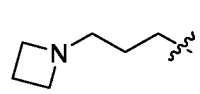
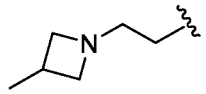
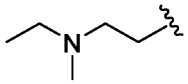
определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где только один из R_a, R_b и R_c представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); где R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила или замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где только один из R_a, R_b и R_c представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); где R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где только один из R_a, R_b и R_c представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное гетероциклильное кольцо. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где только один из R_a, R_b и R_c представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более атомами галогенид-иона (например, F, Cl).

В некоторых вариантах осуществления R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), где R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более атомами галогенид-иона (например, F или Cl).

В некоторых вариантах осуществления R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y),

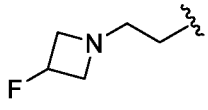
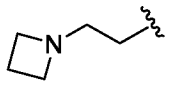
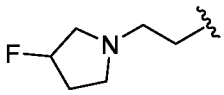
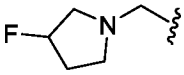
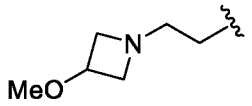
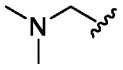
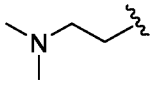
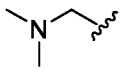
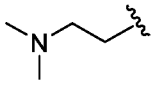
где R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из (C_1-C_6)-алкила (например, метила); или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более атомами галогенид-иона (например, F или Cl).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где только один из R_a, R_b и R_c выбран из группы, состоящей из , , ,  и . В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где только один из R_a, R_b и R_c выбран из группы, состоящей из: , , , , , , ,  и . В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где только один из R_a, R_b и R_c выбран из группы, состоящей из: , , , , , , ,

замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси и -OCF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси и -OCF_3; и один из R_b и R_c представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); где R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила или замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное гетероциклильное кольцо.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a представляет собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a представляет собой Me. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси. В некоторых вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкокси представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a представляет собой -OCF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a представляет

собой замещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a представляет собой незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y). В некоторых вариантах осуществления –(C_1-C_5)алкилен из –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y) замещен одним или более атомами галогенид-иона или –(C_1-C_4)алкилом. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где —(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y) представляет собой ––(C_1-C_4)алкилен-N-(R_x)(R_y).

В некоторых вариантах осуществления R_a представляет собой замещенный (C_1-C_5)-алкил, замещенный (C_1-C_4)-алкокси или замещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y), где замещенный означает замещенный галогенид-ионом или (C_1-C_4)-алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_a представляет собой замещенный (C_1-C_5)-алкил, замещенный (C_1-C_4)-алкокси или замещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y), где замещенный означает замещенный F или метокси. В некоторых вариантах осуществления R_a выбран из группы, состоящей из , , ,  и . В некоторых вариантах осуществления R_a представляет собой  и . В некоторых вариантах осуществления R_a представляет собой  или . В некоторых вариантах осуществления R_a представляет собой CF_3.

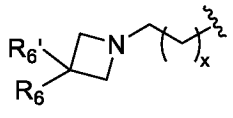
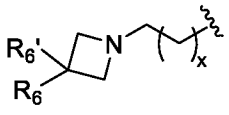
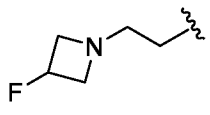
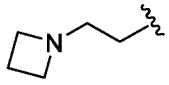
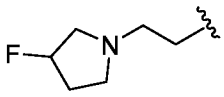
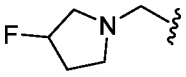
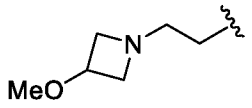
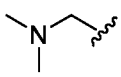
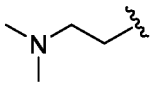
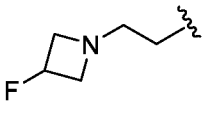
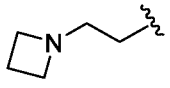
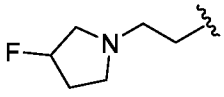
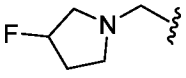
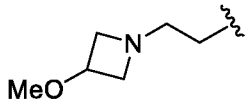
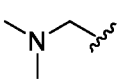
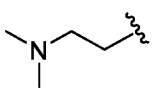
В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_a выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси и -OCF_3 и R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); где R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила или замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; или R_x и R_y,

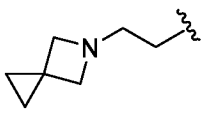
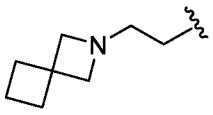
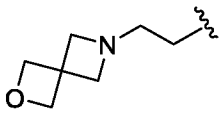
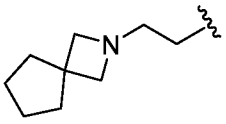
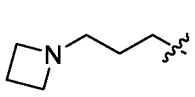
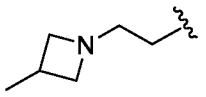
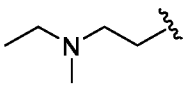
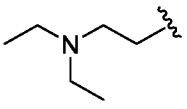
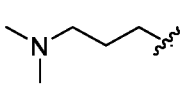
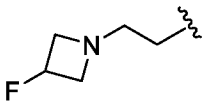
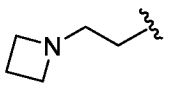
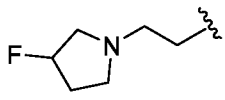
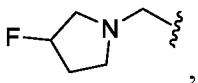
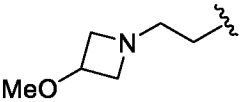
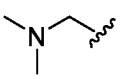
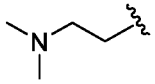
взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное гетероциклильное кольцо.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_b представляет собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_b представляют собой Me. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_b представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_b представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_b представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_b представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_b представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_b представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси. В некоторых вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкокси представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_b представляет собой $-OCF_3$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_b представляет собой замещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y). В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_b представляет собой незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y). В некоторых вариантах осуществления –(C_1-C_5)алкилен из –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y) замещен одним или более атомами галогенид-иона или –(C_1-C_4)алкилом. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных

соединений, где —(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y) представляет собой —(C_1-C_4)алкилен-N-(R_x)(R_y).

В некоторых вариантах осуществления R_b представляет собой замещенный (C_1-C_5)-алкил, замещенный (C_1-C_4)-алкокси или замещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y), где замещенный означает замещенный галогенид-ионом или (C_1-C_4)-алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_b представляет собой замещенный (C_1-C_5)-алкил, замещенный (C_1-C_4)-алкокси или замещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y), где замещенный означает замещенный F или метокси. В некоторых вариантах осуществления R_b представляет собой –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y), где каждый из R_x и R_y представляет собой метил, или где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более атомами галогенид-иона (например, F или Cl). В некоторых вариантах осуществления R_b представляет собой –(C_2-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), где каждый из R_x и R_y представляет собой метил, или где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более атомами галогенид-иона (например, F или Cl). В некоторых вариантах осуществления R_b представляет собой –(C_2-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), где каждый из R_x и R_y представляет собой метил, или где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более атомами галогенид-иона (например, F или Cl). В некоторых вариантах осуществления R_b представляет собой –(C_2-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), где каждый из R_x и R_y представляет собой метил, или где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более атомами галогенид-иона (например, F или Cl). В некоторых вариантах осуществления R_b представляет собой –(C_2-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), где каждый из R_x и R_y представляет собой метил, или где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более атомами галогенид-иона (например, F или Cl).

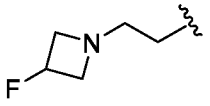
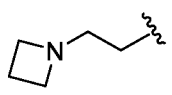
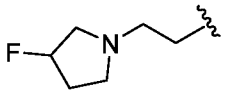
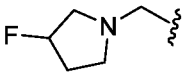
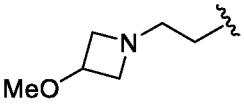
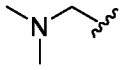
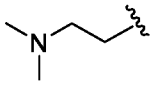
В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, R_b представляет собой , где x равняется 1 или 2; R_6 представляет собой H, и R_6' представляет собой (C_1-C_4)алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогенид-иона (например, CF_3), или R_6 и R_6' вместе образуют замещенный или незамещенный 3–6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, R_b представляет собой , где x равняется 1 или 2; R_6 представляет собой H и R_6' представляет собой (C_1-C_4)алкил, необязательно замещенный одним или более атомами галогенид-иона (например, CF_3), или R_6 и R_6' вместе образуют 3–6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенный атомом галогенид-иона (например, F), (C_1-C_4)алкилом (например, метилом), (C_1-C_4)алкокси (например, метокси), (C_3-C_6)циклоалкилом (например, спироциклопропилом) или (C_3-C_6)гетероциклоалкилом (например, азаспиро[3.3]гептилом). В некоторых вариантах осуществления R_b выбран из группы, состоящей из , , ,  и . В некоторых вариантах осуществления R_b представляет собой  и . В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, R_b выбран из группы, состоящей из: , , ,  и . В некоторых вариантах осуществления R_b представляет собой  или . В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из

вышеуказанных соединений, где R_b выбран из группы, состоящей из: , , , , , , , , , , , , , , , и .

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_c представляет собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_c представляет собой Me. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_c представляет собой галогенид-ион. В некоторых вариантах осуществления галогенид-ион представляет собой Cl или F. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_c представляет собой CF_3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_c представляет собой $C(H)F_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_c представляет собой $C(F)H_2$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_c представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкокси. В некоторых вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкокси представляет собой метокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_c представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_c представляет собой $-OCF_3$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_c представляет собой замещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y). В определенных вариантах

осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_c представляет собой незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y). В некоторых вариантах осуществления –(C_1-C_5)алкилен из –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y) замещен одним или более атомами галогенид-иона или –(C_1-C_4)алкилом. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где —(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y) представляет собой ––(C_1-C_4)алкилен-N-(R_x)(R_y).

В некоторых вариантах осуществления R_c представляет собой замещенный (C_1-C_5)-алкил, замещенный (C_1-C_4)-алкокси или замещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y), где замещенный означает замещенный галогенид-ионом или (C_1-C_4)-алкокси. В некоторых вариантах осуществления R_c представляет собой замещенный (C_1-C_5)-алкил, замещенный (C_1-C_4)-алкокси или замещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y), где замещенный означает замещенный F или метокси.

В некоторых вариантах осуществления R_c выбран из группы, состоящей из , , ,  и . В некоторых вариантах осуществления R_c представляет собой  и .

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой H.

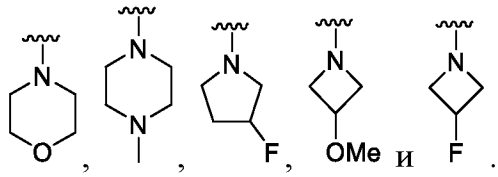
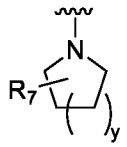
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой заряженный амин; и по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_x представляет собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_x представляет собой замещенный (C_1-C_6)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_x представляет собой незамещенный (C_1-C_6)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к

любому из вышеуказанных соединений, где R_x представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В некоторых вариантах осуществления (C_1-C_6)-алкил замещен OMe, CN или галогенид-ионом. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_x представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_x представляет собой (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В некоторых вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–(CH_2)_2OMe$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_x представляет собой Me.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_y представляет собой H. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_y представляет собой замещенный (C_1-C_6)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_y представляет собой незамещенный (C_1-C_6)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_y представляет собой замещенный (C_1-C_4)-алкил. В некоторых вариантах осуществления (C_1-C_6)-алкил замещен OMe, CN или галогенид-ионом. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_y представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_y представляет собой (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси. В некоторых вариантах осуществления (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси представляет собой $–(CH_2)_2OMe$. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_y представляет собой Me.

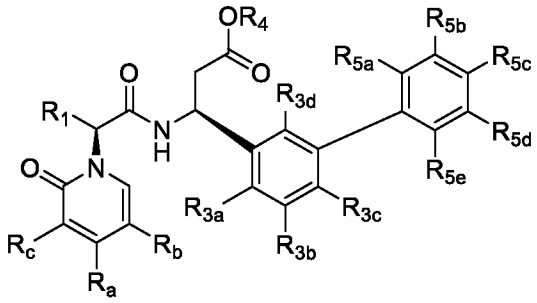
В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_x представляет собой Me; и R_y представляет собой Me.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членное кольцо представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления замещенный 4–6-членный гетероциклоалкил замещен галогенид-ионом или (C_1-C_6)алкилом. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членное кольцо представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления замещенный 4–6-членный гетероарил замещен галогенид-ионом или (C_1-C_6)алкилом. В некоторых вариантах осуществления 4–6-членное кольцо выбрано из . В некоторых вариантах осуществления R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют . В некоторых вариантах осуществления R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное кольцо формулы , где y равняется 0, 1 или 2 и R_7 представляет собой H, галогенид-ион, алкокси, спироциклический 3–5-членный циклоалкил и спироциклический 3–5-членный гетероциклоалкил.

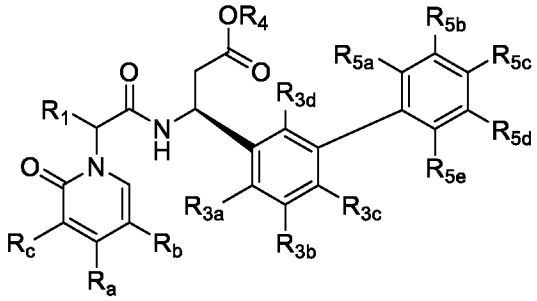
В некоторых вариантах осуществления R_a представляет собой (C_1-C_5)-алкил, необязательно замещенный галогенид-ионом; R_b представляет собой –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y), где каждый из R_x и R_y представляет собой метил, или где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–5-членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более атомами галогенид-иона или алкокси (например, метокси); и R_c представляет собой водород, галогенид-ион или (C_1-C_5)-алкил, необязательно замещенный галогенид-ионом. В некоторых вариантах осуществления R_a представляет собой метил, необязательно замещенный галогенид-

ионом; R_b представляет собой –(C_2-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), где каждый из R_x и R_y представляет собой метил, или где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–5 членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более атомами галогенид-иона (например, F); и R_c представляет собой водород, галогенид-ион или метил, необязательно замещенный галогенид-ионом. В некоторых вариантах осуществления R_a представляет собой метил или CF_3; R_b представляет собой –(C_2-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), где каждый из R_x и R_y представляет собой метил, или где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–5 членное гетероциклильное кольцо, необязательно замещенное одним или более F или метокси; и R_c представляет собой водород, F, CH_2F, CHF_2, CF_3.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia) или (Ib):



(Ia)



(Ib),

где

R_1, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e}, R_a, R_b и R_c определены выше по отношению к формуле (I);

R_4 представляет собой H; и

по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_3)алкилен-$N(R_x)(R_y)$;

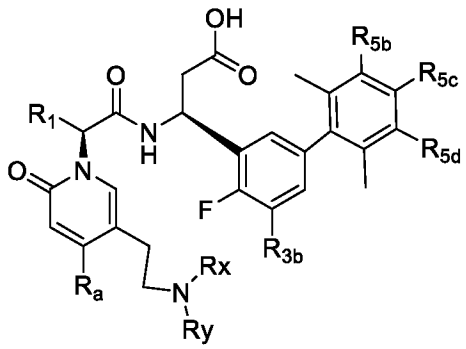
R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и метила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо; и

каждый из R_{3a} и R_{3b} независимо выбран из группы, состоящей из метила и F.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, изображенных на фигуре 1. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, изображенных на фигуре 2. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, изображенных на фигуре 3. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, изображенных на фигуре 4.

В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I), которое не представляет собой соединение, изображенное на фигуре 1. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I), которое не представляет собой соединение, изображенное на фигуре 2. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I), которое не представляет собой соединение, изображенное на фигуре 3. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I), которое не представляет собой соединение, изображенное на фигуре 4. В определенных вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I), которое не представляет собой соединение, изображенное на фигуре 2, фигуре 3 или фигуре 4.

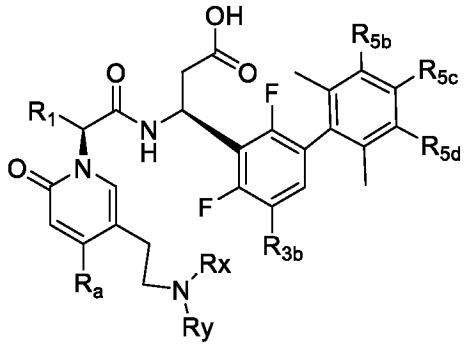
В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IIIa):



(IIIa),

где R_1, R_a, R_x, R_y, R_{3b}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d} определены выше по отношению к формуле (I).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IVa):



(IVa),

где R_1, R_a, R_x, R_y, R_{3b}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d} определены выше по отношению к формуле (I).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:

(3S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

(3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты;

(3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

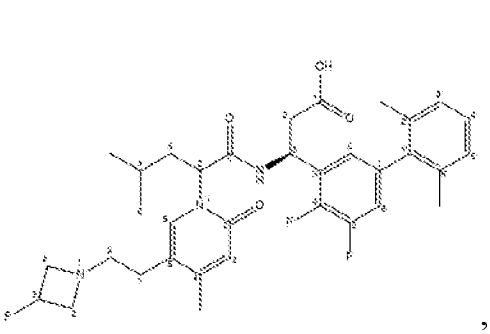
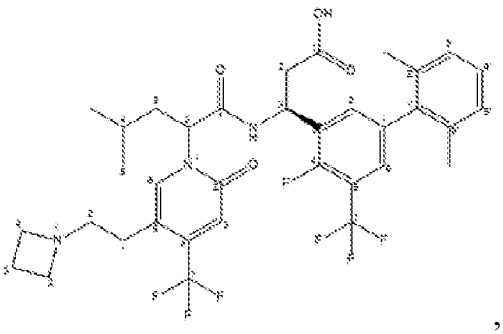
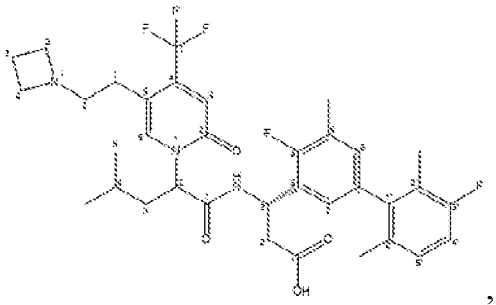
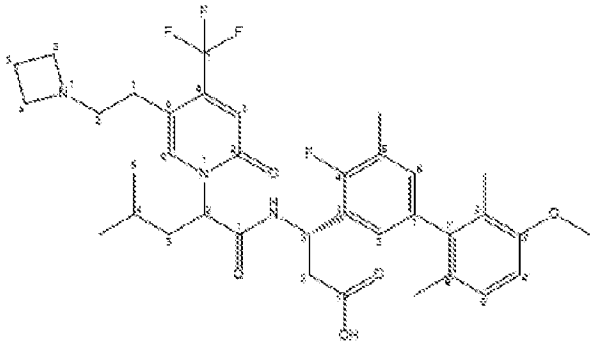
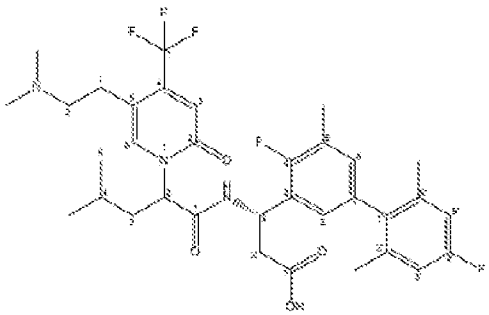
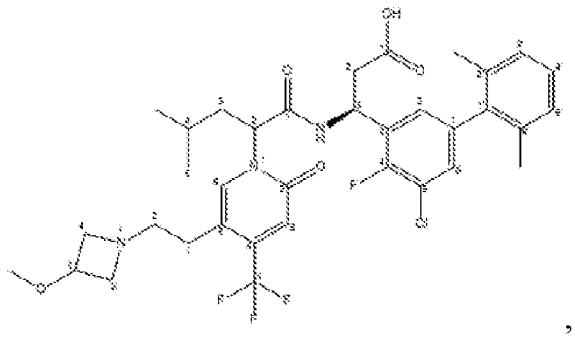
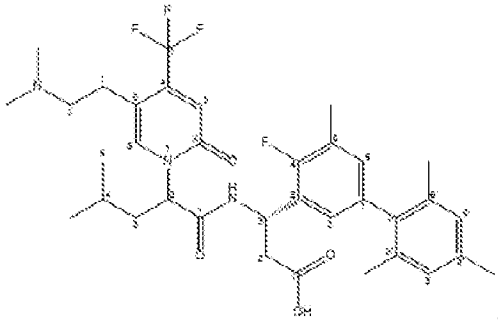
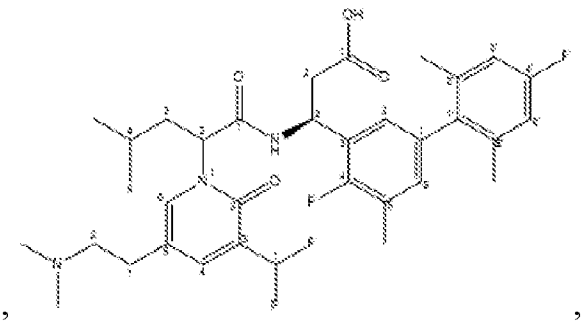
(3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты;

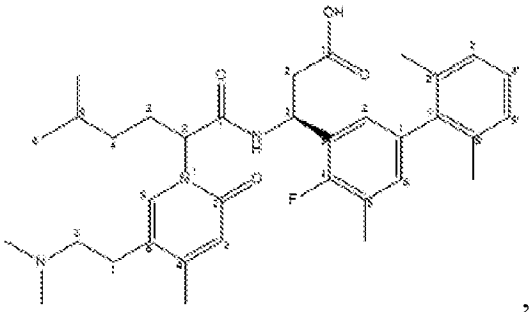
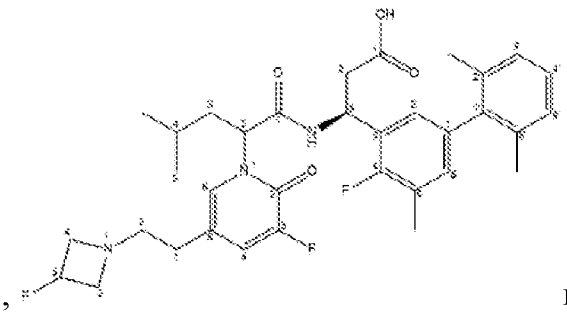
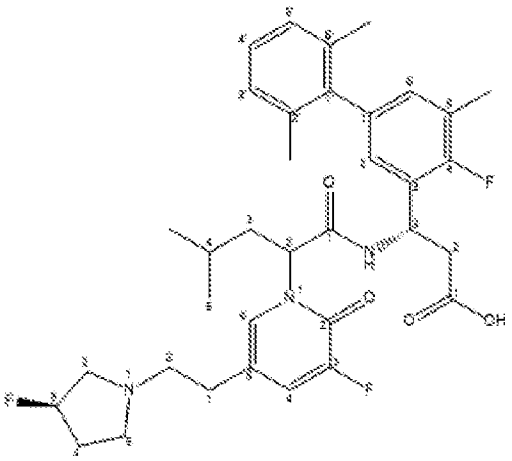
(3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты и

(3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

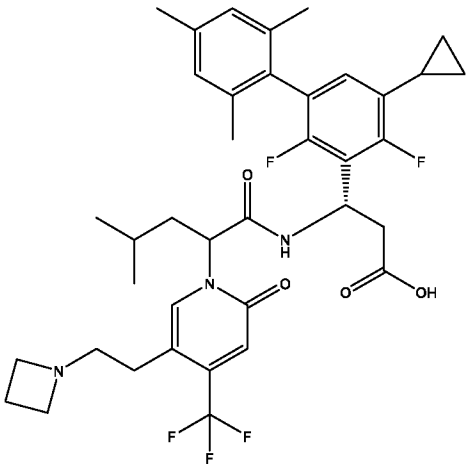
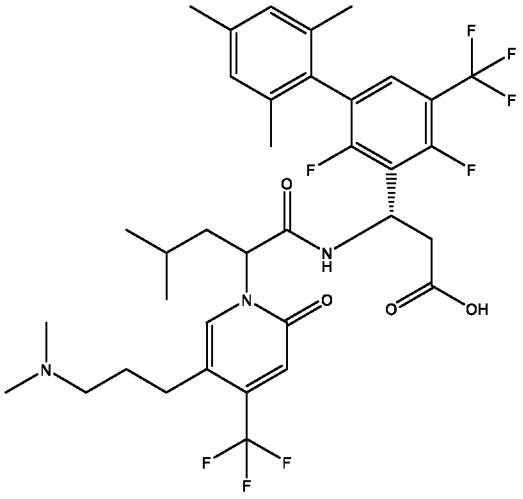
или его фармацевтически приемлемой соли.

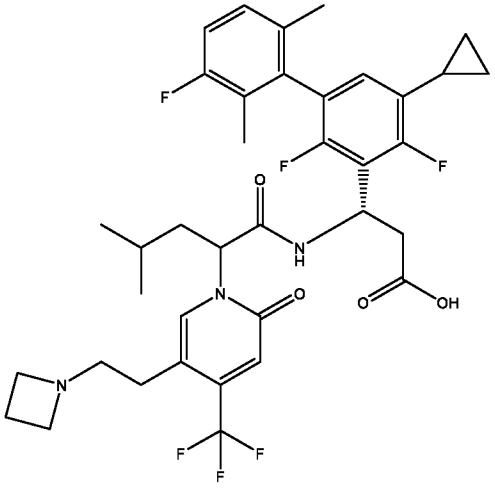
В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:

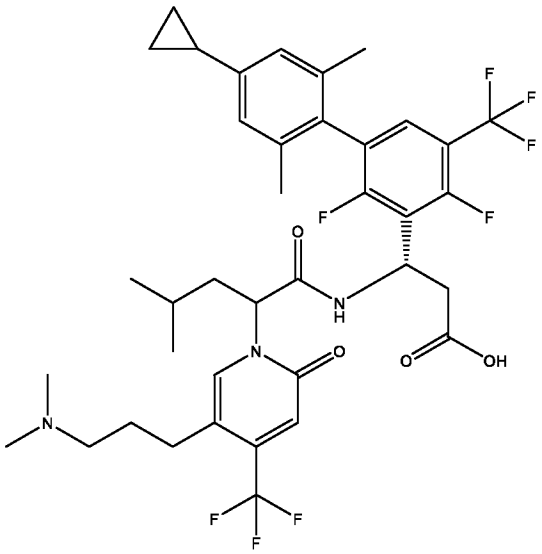

,

,

,

,

,

,

,

,

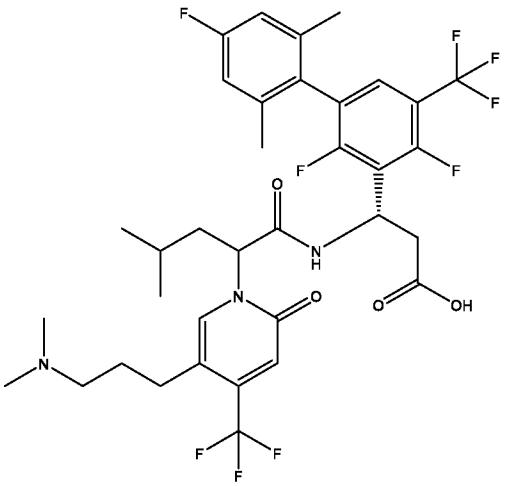

,

и

или его фармацевтически приемлемой соли.

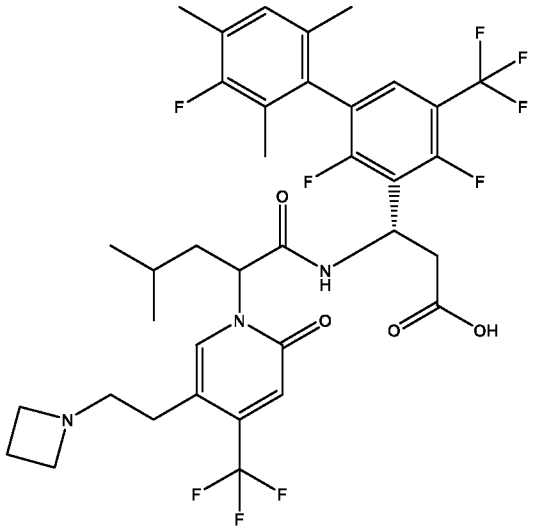
В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:

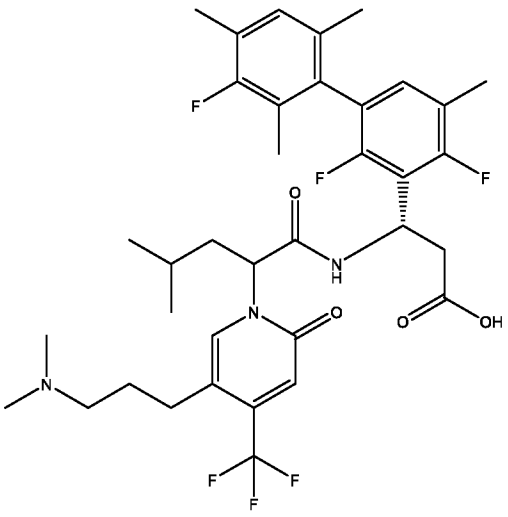



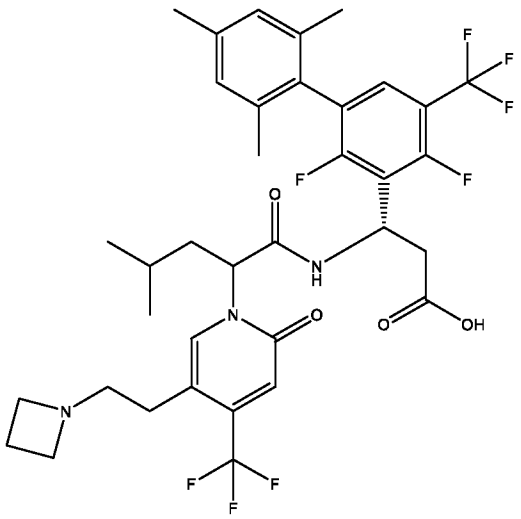


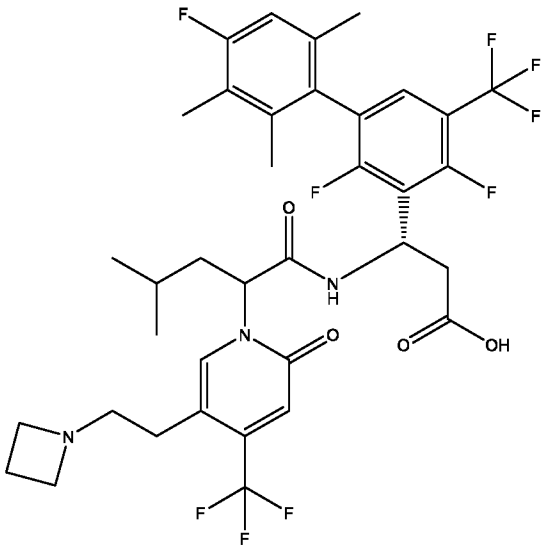


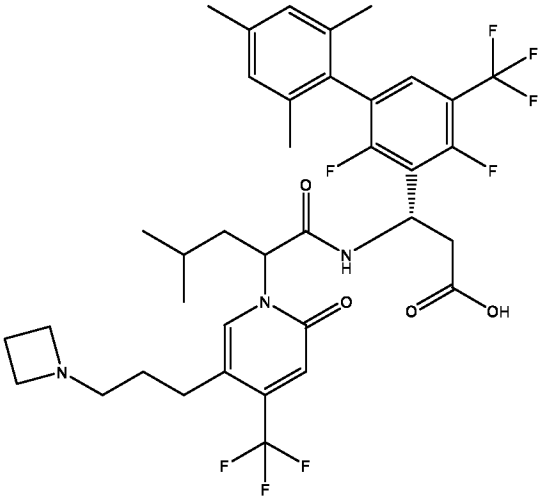


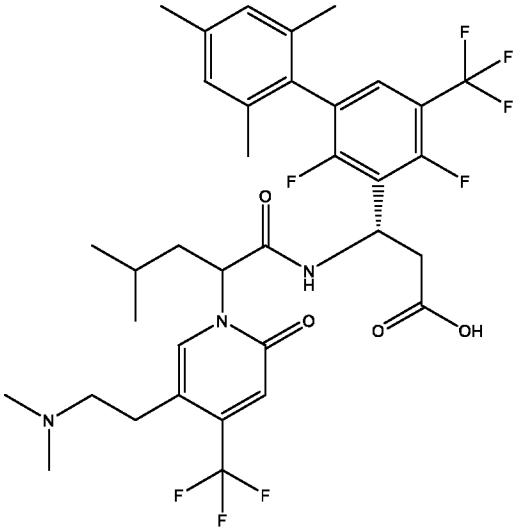












В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:

(S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

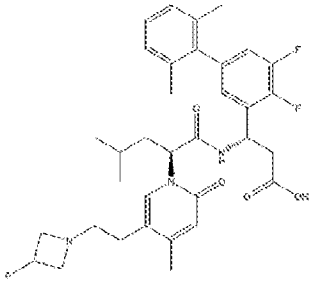
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты; и

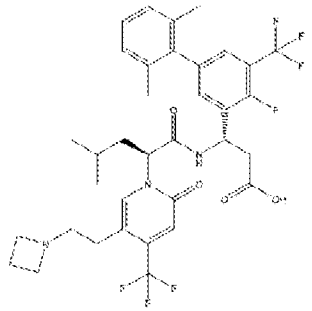
(S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

или его фармацевтически приемлемой соли.

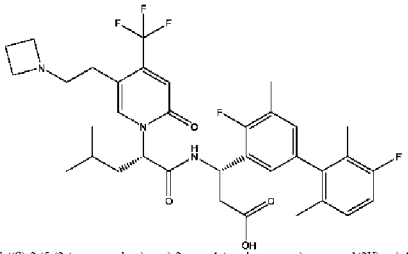
В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:



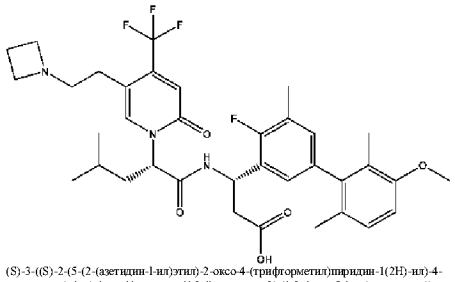
(S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;



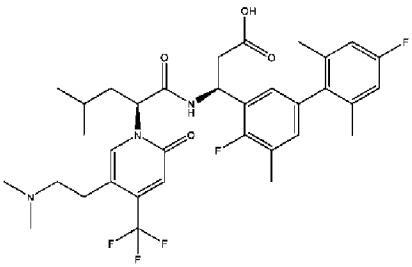
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;



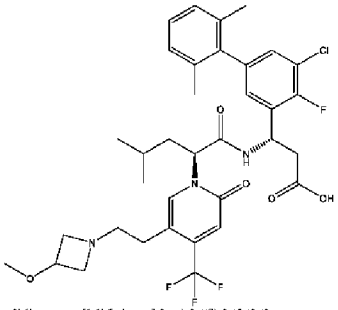
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;



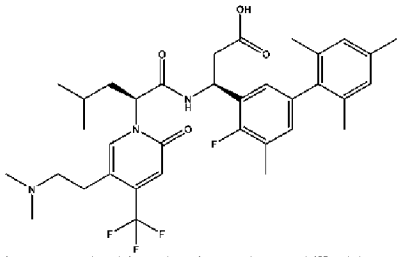
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;



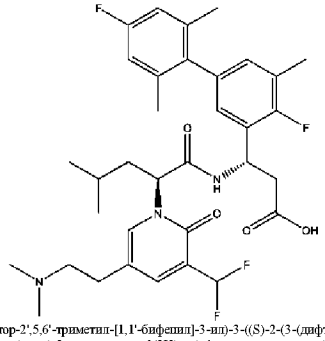
(S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;



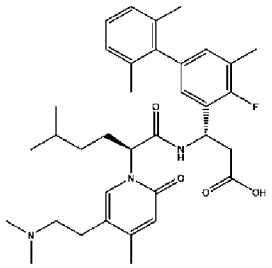
(S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;



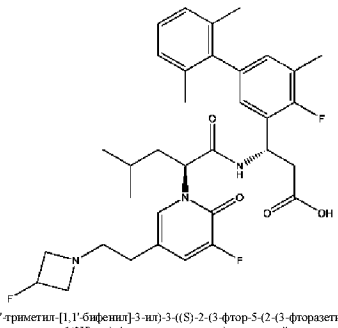
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;



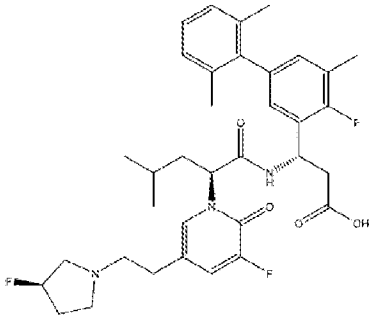
(S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;



(S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;



(S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

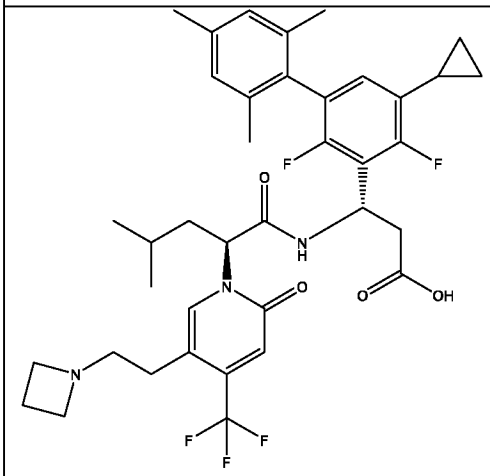
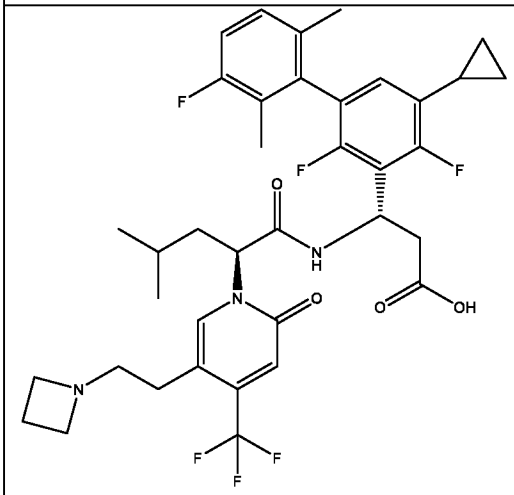


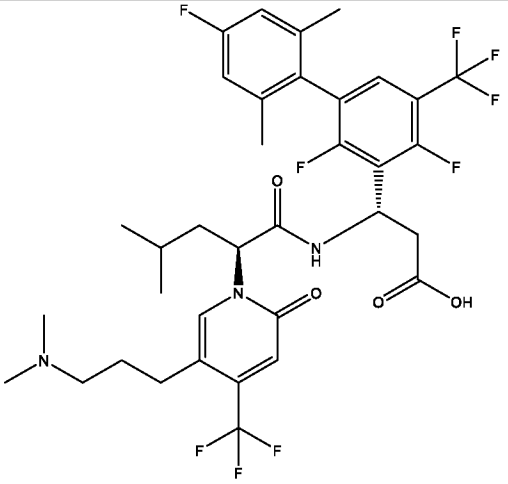
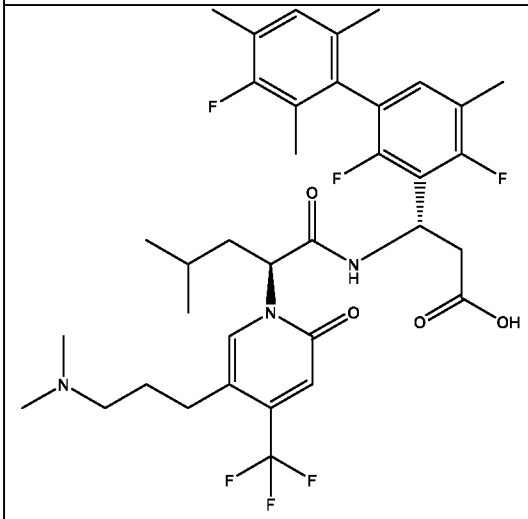
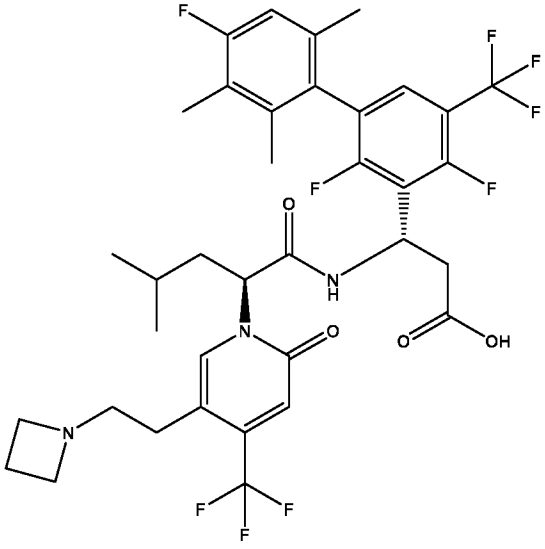
(S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты

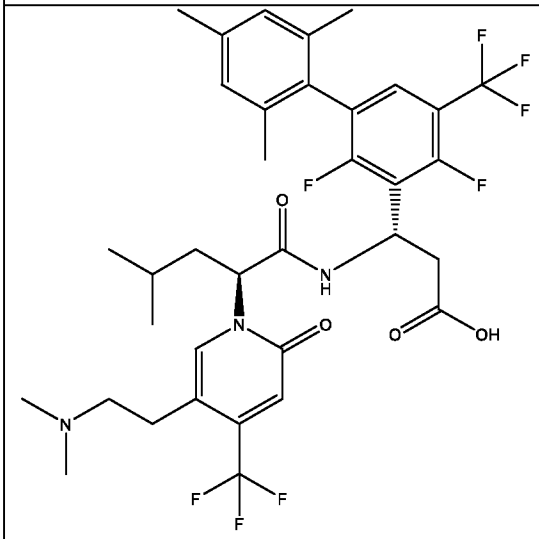
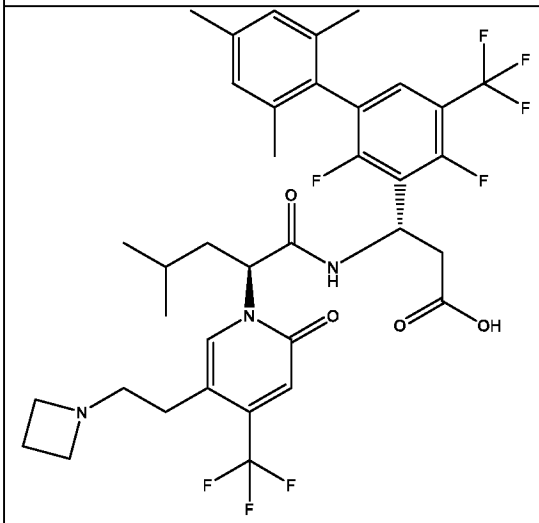
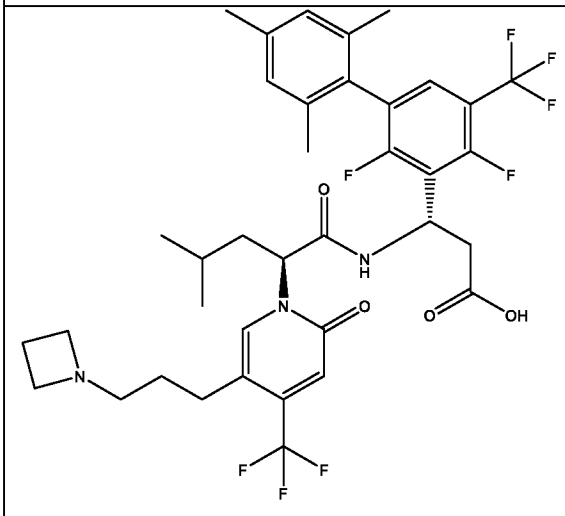
и или его фармацевтически приемлемой соли.

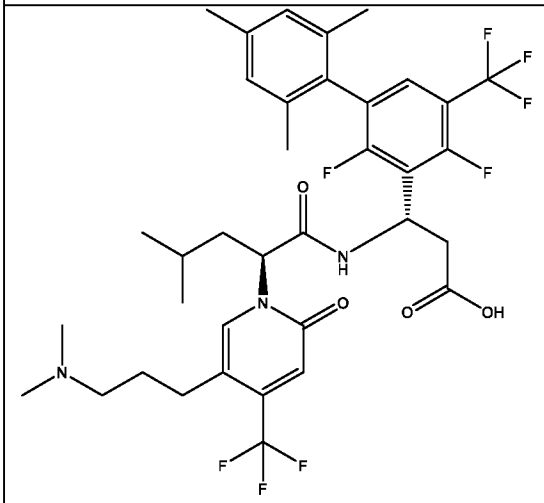
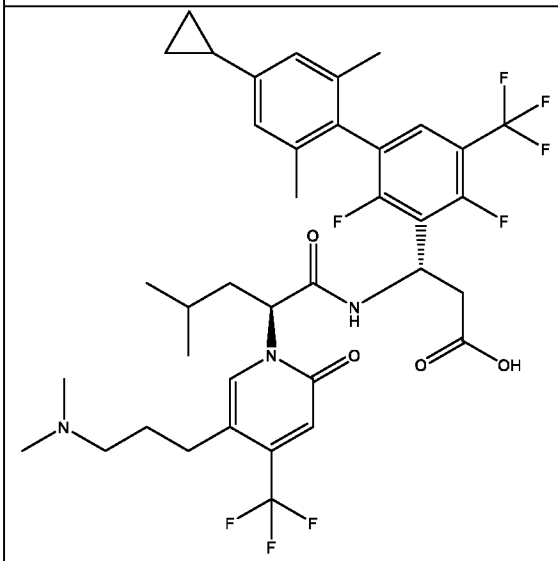
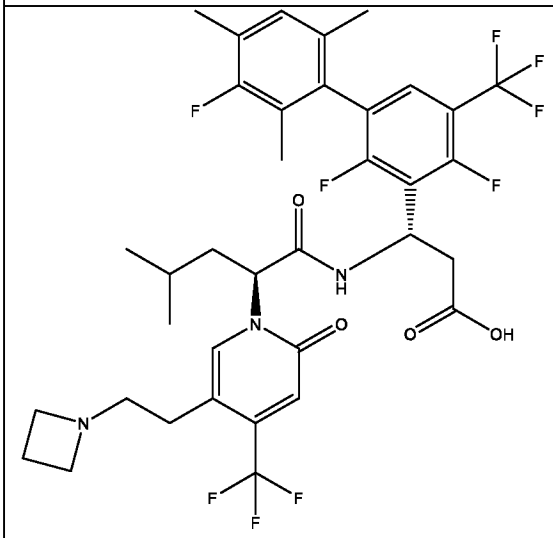
В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных соединений, где соединение представлено в форме фармацевтически приемлемой соли.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из следующих соединений.

Структура	Название
	(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота;

Структура	Название
	(S)-3-((S)-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота;

Структура	Название
	(S)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота;
	(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота;
	(S)-3-((S)-2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота;

Структура	Название
	(S)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота;
	(S)-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Соединения формулы (I) могут быть составлены в различные фармацевтические композиции. Соединение формулы (I) (в том числе соединения формулы (Ia) и формулы (Ib), представленные в данном документе), а также его фармацевтически приемлемые соли могут представлять собой активный фармацевтический ингредиент (API), объединенный с одним или более другими ингредиентами с образованием фармацевтической композиции, содержащей лекарственное вещество. Фармацевтическая композиция, содержащая лекарственное вещество (DS), может содержать API (т.е., соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль) и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ. Носитель(и), разбавитель(и) или вспомогательное(-ые) вещество(-ва) могут быть выбраны для совмещения с другими ингредиентами состава и соответственно быть безопасными и эффективными для предназначенной терапии. Соединение формулы (I) в качестве активного фармацевтического ингредиента (API) с необходимой концентрацией по весу может быть объединено с другими неактивными ингредиентами с образованием лекарственного вещества (DS) в партии состава. Фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены для введения подходящим путем, например с помощью пероральной доставки (в том числе в виде капсулы или таблетки) в стандартных лекарственных формах. Такие композиции могут быть получены путем объединения активного фармацевтического ингредиента (API), предусматривающего соединение формулы (I), с носителем(-ями) или вспомогательным(и) веществом(-ами).

В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция, составленная для пероральной доставки ингибитора интегрина $\alpha_4\beta_7$, при этом композиция содержит соединение формулы (I), представляющее собой ингибитор интегрина $\alpha_4\beta_7$, в качестве API и фармацевтически приемлемый носитель, составленный для перорального терапевтического введения соединения, представляющего собой ингибитор интегрина $\alpha_4\beta_7$.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (3S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (3S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

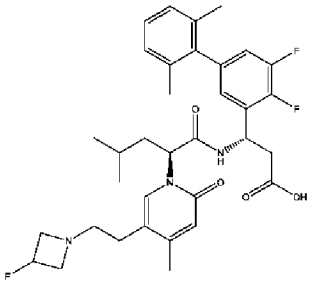
В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

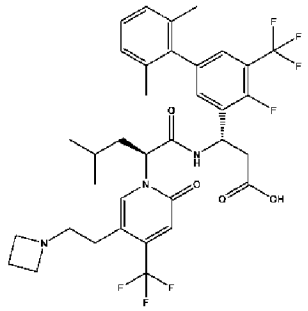
В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента (API).

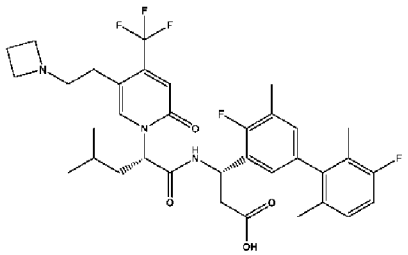
В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, выбранное из группы, состоящей из:



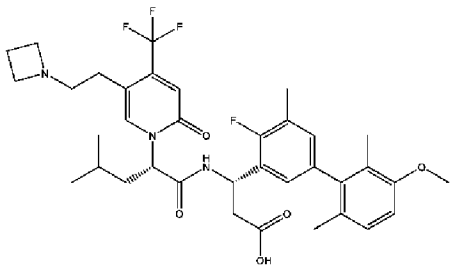
(S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2- оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты ;



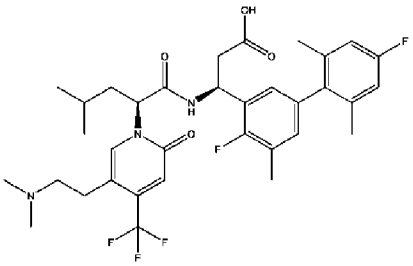
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты; ;



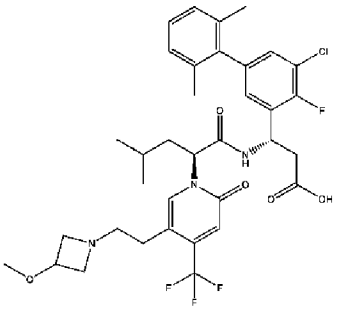
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты; ;



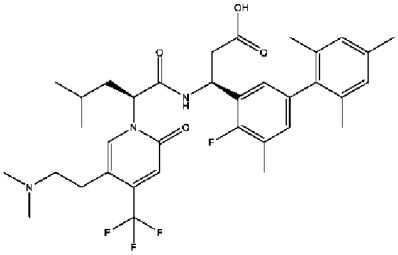
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты; ;



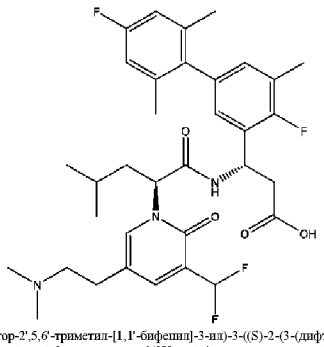
(S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты; ;



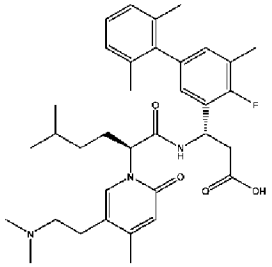
(S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты; ;



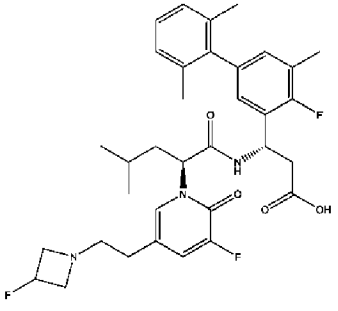
(S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты; ;



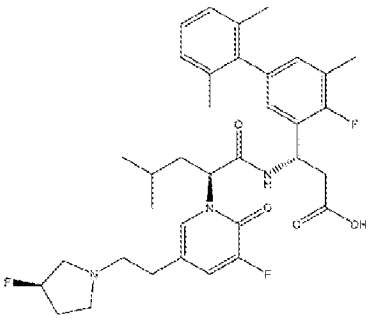
(S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты; ;



(S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор- 2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3 -ил)пропановой кислоты; ;

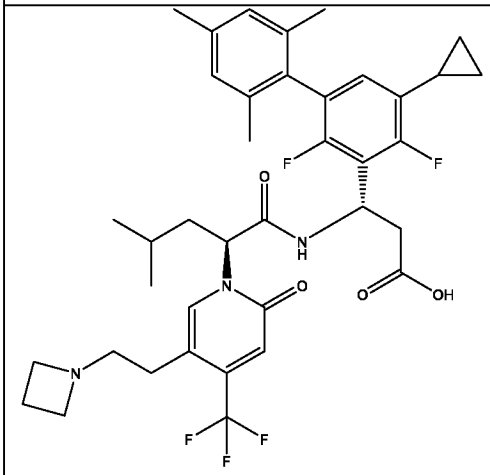
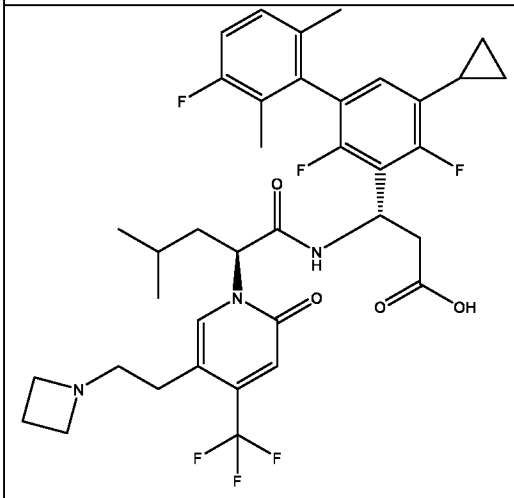


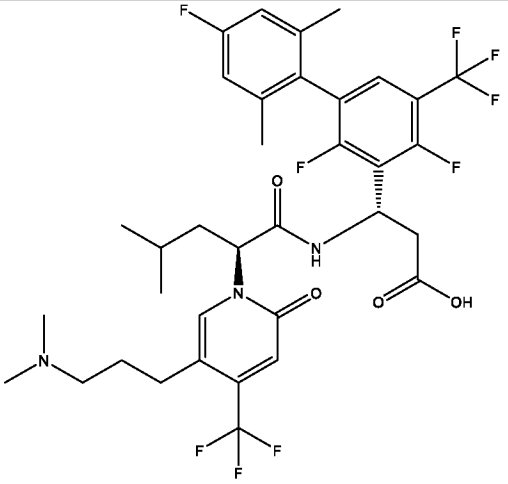
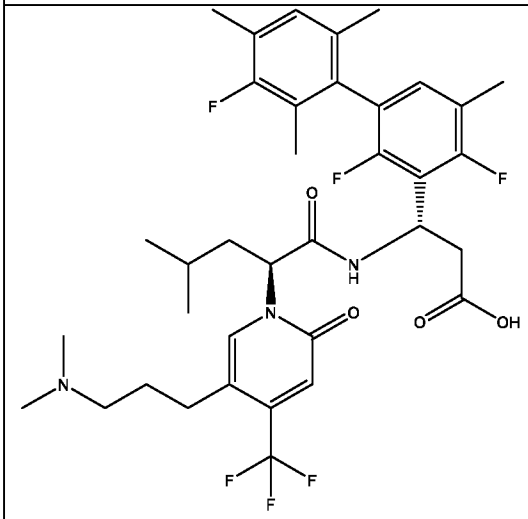
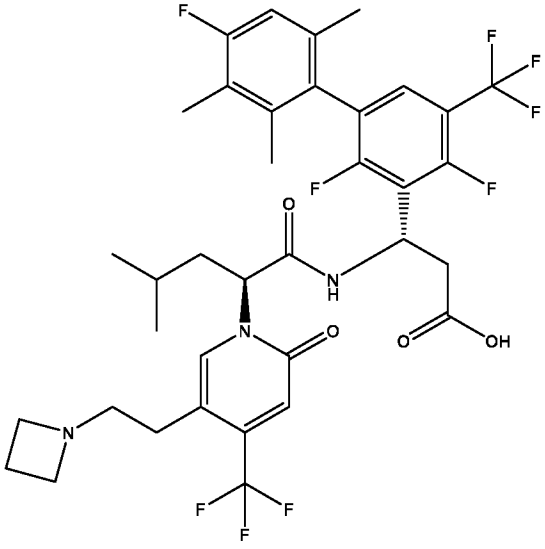
(S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты; ;

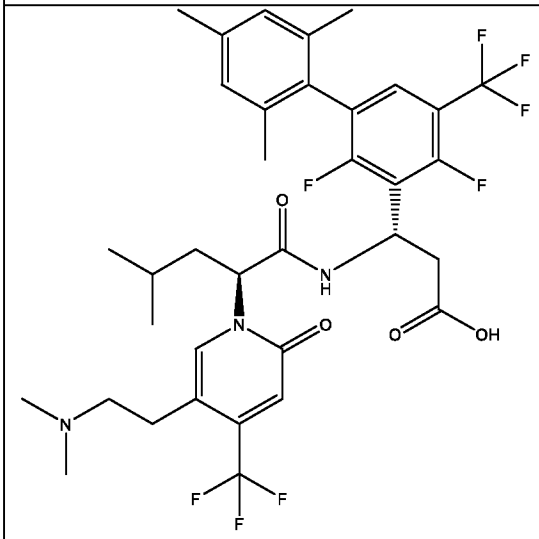
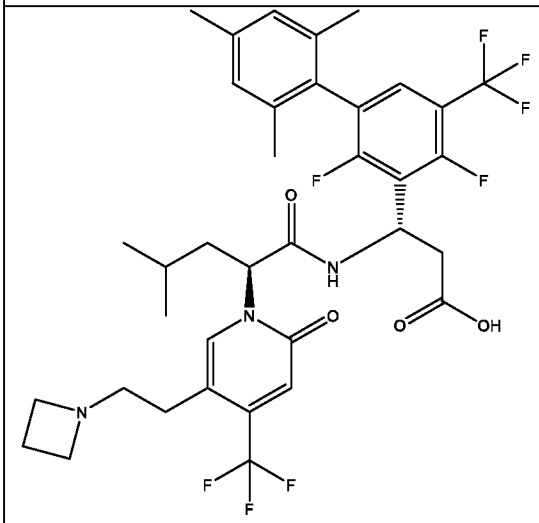
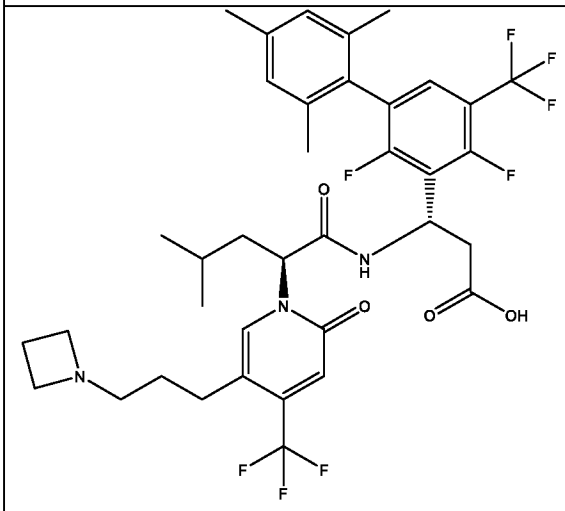


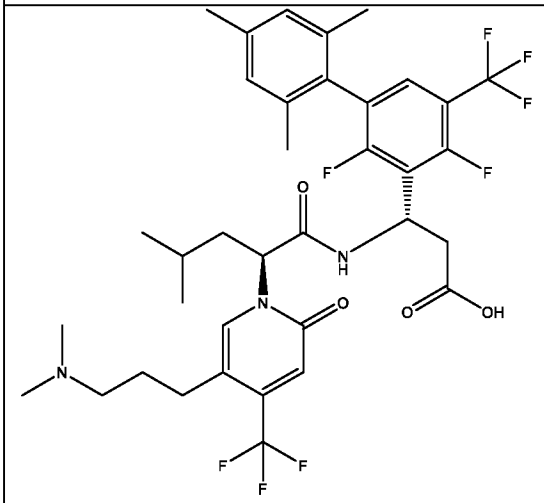
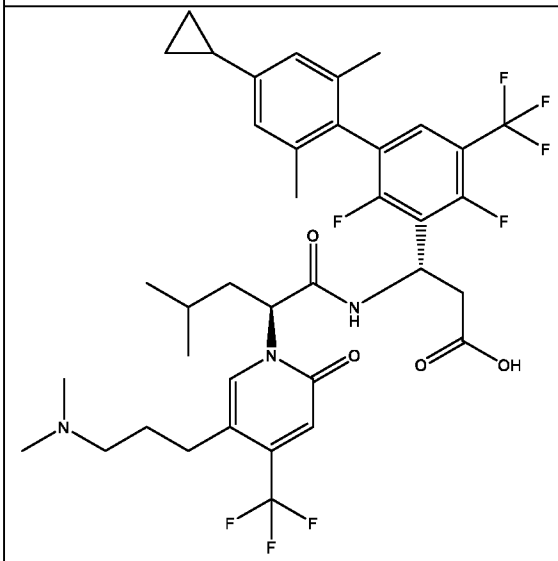
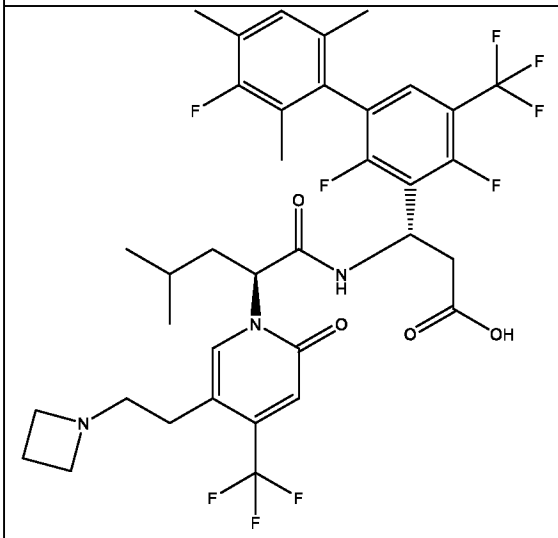
и (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, выбранное из группы, состоящей из соединения или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного фармацевтического ингредиента (API):

Структура	Название
	(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

Структура	Название
	(S)-3-((S)-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

Структура	Название
	(S)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;
	(S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;
	(S)-3-((S)-2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

Структура	Название
	(S)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;
	(S)-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;
	(3S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты.

Фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединение формулы (I), могут быть получены посредством различных процедур. Например, соединения формулы (I) могут быть составлены с подходящими вспомогательными веществами,

разбавителями или носителями, и сформированы в таблетки или капсулы и другие подходящие лекарственные формы.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в стандартных лекарственных формах, содержащих предварительно определенное количество API, предусматривающего соединение формулы (I) на однократную дозу. Такая единица может содержать необходимое количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в зависимости от состояния, подлежащего лечению, пути введения и возраста, веса и состояния пациента. Следовательно, такие однократные дозы можно вводить с необходимым интервалом между дозами. Концентрация активного соединения в композиции, содержащей лекарственное средство, будет зависеть от различных применяемых параметров и расчетов, таких как абсорбция, инактивация и скорость выведения лекарственного средства, а также других факторов, известных специалистам в данной области техники. Следует отметить, что значения дозировки также будут варьироваться в зависимости от тяжести состояния, которое необходимо облегчить. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением лица, которое вводит или контролирует введение композиций, и что указанные в данном документе диапазоны концентраций выступают только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема или практического применения заявленной композиции. Активный ингредиент можно вводить сразу или его можно разделить на несколько меньших доз для введения при различных интервалах времени.

В определенных вариантах осуществления режим введения активного соединения является пероральным. Композиции для перорального применения будут в общем включать инертный разбавитель или пищевой носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. С целью перорального терапевтического введения активное соединение может быть объединено со вспомогательными веществами и применяться в форме таблеток, пастилок или капсул. Фармацевтически совместимые связывающие средства и/или вспомогательные материалы могут быть включены в виде части композиции. Фармацевтические

композиции, содержащие соединение формулы (I), составленные для пероральной доставки, могут быть получены в стандартной лекарственной форме, такой как капсула, с необходимой дозировкой соединения формулы (I). Для перорального введения в жидкой форме компоненты лекарственного средства для перорального применения могут быть объединены с любым нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем для перорального применения, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Для перорального введения в форме таблетки или капсулы соединение формулы (I) может быть объединено с нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем для перорального применения. Другие примеры вспомогательных веществ, разбавителей и носителей, которые являются подходящими для таких составов, включают следующее: наполнители и модифицирующие средства, такие как крахмал и сахара; и связывающие средства, такие как производные целлюлозы. Кроме того, при желании или необходимости в смесь также могут быть включены подходящие связующие, смазывающие вещества, разрыхлители и красящие средства. Подходящие связующие включают крахмал, натуральные сахара, натуральные и синтетические камеди и т.п. В таких лекарственных формах могут использоваться смазывающие средства и/или вещества, способствующие скольжению.

Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений подобной природы: связующее, такое как микрокристаллическую целлюлозу, трагакантовую камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактозу, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; смазывающее средство, такое как стеарат магния или Sterotes; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подслащивающее вещество, такое как сахарозу или сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор. Если стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать дополнительно к материалу указанного выше типа жидкий носитель, такой как жирное масло. Кроме того, стандартные лекарственные формы могут содержать различные другие материалы, которые модифицируют физическую форму единицы дозы, например, покрытия из сахара или других энтеросолюбильных агентов.

Соединение можно вводить в виде компонента эликсира, суспензии, сиропа, капсулы-импланта и т.п. Сироп может содержать в дополнение к активному(-ым) соединению(-ям) сахарозу или подсластитель в качестве подслащивающего вещества и определенные консерванты, красители и красящие вещества, а также ароматизаторы.

Соединения могут быть приготовлены в виде растворов, подходящих для парентерального введения, например, внутримышечным, подкожным или внутривенным путями. Например, соединение формулы (I) может быть растворено в подходящем буфере. Фармацевтическая композиция, содержащая необходимую концентрацию соединения формулы (I), может быть составлена в виде раствора инъекционного лекарственного средства (применяемого, например, в доклинических исследованиях на животных).

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ СПОСОБЫ

Соединения, ингибирующие $\alpha_4\beta_7$, применяют для разработки лекарственных препаратов для лечения пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. Пациенты с язвенным колитом (UC) и болезнью Крона (CD) страдают от аутоиммунного воспаления в пищеварительном тракте, и у многих из этих пациентов Т-клетки памяти $CD4^+$ управляют прогрессированием и обострениями заболевания благодаря своей способности секретировать провоспалительные, эффекторные цитокины в кишечнике, влияющие на окружающие иммунные клетки и ткани. Считается, что прогрессирование и обострения этих состояний болезни включают экстравазацию Т-клеток, покидающих кровь, для проникновения в ткани кишечника, что приводит к воспалительным состояниям, обнаруживаемым при UC и CD, посредством механизмов, связанных с интегрином. Ингибирование $\alpha_4\beta_7$ может нарушить этот механизм, тем самым предотвращая локализацию Т-клеток в ткани и эффективно осуществляя лечение и предотвращая такие заболевания, как UC и CD. Для перемещения Т-клеток в кишечник необходима поверхностная экспрессия интегрина $\alpha_4\beta_7$ и хемокинового рецептора CCR9. В то время как CCR9 используется клеткой для миграции против градиента CCL25, экспрессируемого в тонком кишечнике, $\alpha_4\beta_7$ представляет собой связующую молекулу, которая связывает лиганд – молекулу клеточной адгезии типа «адрессин» слизистой оболочки 1 (MAdCAM-1). Интегрин $\alpha_4\beta_7$

связывает MAdCAM-1 с высокой аффинностью, способствуя скручиванию и прочной адгезии клеток с последующей экстравазацией в ткани.

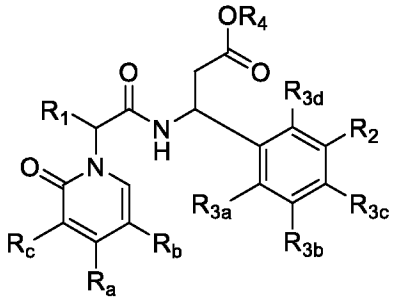
Фармацевтические композиции могут содержать соединения, которые ингибируют интегрин $\alpha_4\beta_7$ на воспалительных клетках, что обеспечивает адгезию этих клеток к молекуле клеточной адгезии типа «адрессин» слизистой оболочки 1 (MAdCAM-1), а также ингибируют или предотвращают проникновение этих клеток в собственную пластинку кишечника и ассоциированную с кишечником лимфоидную ткань.

Соединения формулы (I) оценивали с применением анализа флуоресцентной поляризации (FP), как описано в примере 5. Анализы FP применяют для оценки активности соединений на очищенном белке. Анализы FP состоят из измерения уровня очищенных гетеродимерных эктодоменов интегрина αβ или главной части, связывающейся с суррогатными или усеченными лигандами. Результаты анализа FP для типичных соединений формулы (I) представлены в данном документе.

Соединения формулы (I) дополнительно оценивали с использованием анализа связывания лиганда (LBA), как описано в примере 6, для изучения активности соединения в отношении связывания свободного лиганда с рецепторами, экспрессируемыми на клетках. В анализе связывания лиганда MAdCAM используется проточная цитометрия для измерения связывания флуоресцентно меченого MAdCAM-1-Fc с клетками RPMI 8866 в присутствии Mn++. Этот анализ оценивает связывание соединений с нативными полноразмерными рецепторами на поверхности клеток. Одним из преимуществ анализа связывания лиганда MAdCAM является его способность количественно определять и различать активность сильнодействующих соединений, которые превышают предел функциональной чувствительности анализа FP [~ 10 нМ в Mn]. Анализы связывания лиганда (LBA) используются для изучения активности соединения и селективности связывания свободного лиганда с рецепторами, экспрессируемыми на клетках.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут быть выбраны из одного или более следующих перечисленных вариантов осуществления:

1. Соединение формулы (I):



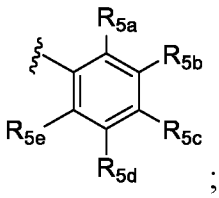
(I),

где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$ и –$(C_1$-$C_5)$алкилен-N-$(R_x)(R_y)$; при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой -$(C_1$-$C_5)$алкилен-N-$(R_x)(R_y)$;

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного $(C_1$-$C_6)$-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой замещенный или незамещенный $(C_1$-$C_6)$-алкил, замещенный или незамещенный $(C_1$-$C_4)$-алкилен-$(C_3$-$C_6)$-циклоалкил или замещенный или незамещенный $(C_1$-$C_4)$-алкилен-$(C_1$-$C_4)$-алкокси;

R_2 представляет собой  ;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного $(C_1$-$C_5)$-алкила, замещенного или незамещенного $(C_3$-$C_6)$-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -$(C_1$-$C_4)$-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного $(C_1$-$C_4)$-алкилен-$(C_1$-$C_4)$-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} и R_{3d} представляют собой H;

R_4 представляет собой H или замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил;

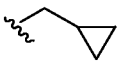
R_{5a} и R_{5e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси; и

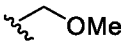
R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где R_1 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

3. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 2, где R_1 представляет собой изобутил.

4. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где R_1 представляет собой .

5. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где R_1 представляет собой 

.

6. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–5, где R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из галогенид-иона, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси, CF_3, $C(H)F_2$ и $C(F)H_2$.

7. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 6, где R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из галогенид-иона и (C_1-C_4)-алкила.

8. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 7, где галогенид-ион представляет собой Cl или F.

9. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 7 или 8, где (C_1-C_4)-алкил представляет собой метил.

10. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–7, где R_{3a} представляет собой метил, и R_{3b} представляет собой F.

11. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–7, где R_{3a} представляет собой F, и R_{3b} представляет собой метил.

12. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–11, где R_4 представляет собой H.

13. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–11, где R_4 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил.

14. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–13, где R_{5a} и R_{5e} независимо выбраны из группы, состоящей из галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$ и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкила.

15. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой галогенид-ион.

16. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 15, где R_{5a} представляет собой F или Cl.

17. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой CF_3.

18. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой $C(H)F_2$.

19. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой $C(F)H_2$.

20. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил.

21. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 20, где R_{5a} представляет собой метил.

22. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой (C_1-C_5)-алкил, замещенный по меньшей мере одним галогенид-ионом.

23. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси.

24. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 23, где R_{5a} представляет собой OMe.

25. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой галогенид-ион.

26. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 25, где R_{5e} представляет собой F или Cl.

27. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой CF_3.

28. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой $C(H)F_2$.

29. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой $C(F)H_2$.

30. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил.

31. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 30, где R_{5e} представляет собой метил.

32. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой замещенный (C_1-C_5)-алкил, замещенный по меньшей мере одним галогенид-ионом.

33. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси.

34. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 33, где R_{5e} представляет собой OMe.

35. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–34, где R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогенид-иона, CF_3,

$C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси.

36. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой H.

37. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой галогенид-ион.

38. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 37, где R_{5b} представляет собой Cl или F.

39. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой CF_3.

40. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой $C(H)F_2$.

41. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой $C(F)H_2$.

42. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил.

43. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 37, где R_{5b} представляет собой метил.

44. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси.

45. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 44, где R_{5b} представляет собой OMe.

46. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил.

47. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 46, где R_{5b} представляет собой циклопропил.

48. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой H.

49. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой галогенид-ион.

50. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 49, где R_{5c} представляет собой Cl или F.

51. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой CF_3.

52. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой $C(H)F_2$.

53. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой $C(F)H_2$.

54. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил.

55. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 54, где R_{5c} представляет собой метил.

56. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси.

57. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 56, где R_{5c} представляет собой OMe.

58. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил.

59. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 58, где R_{5b} представляет собой циклопропил.

60. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–59, где R_{5d} представляет собой H.

61. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–59, где R_{5d} представляет собой галогенид-ион.

62. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 61, где R_{5d} представляет собой Cl или F.

63. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–59, где R_{5d} представляет собой CF_3.

64. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–59, где R_{5d} представляет собой $C(H)F_2$.

65. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–59, где R_{5d} представляет собой $C(F)H_2$.

66. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–59, где R_{5d} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил.

67. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 66, где R_{5d} представляет собой метил.

68. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–67, где R_{5d} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси.

69. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 68, где R_{5d} представляет собой OMe.

70. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–67, где R_{5d} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил.

71. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 70, где R_{5d} представляет собой циклопропил.

72. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где каждый из R_{5b} и R_{5d} представляет собой H.

73. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой H.

74. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой Me.

75. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой галогенид-ион.

76. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 75, где R_a представляет собой Cl или F.

77. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой CF_3.

78. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой $C(H)F_2$.

79. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой $C(F)H_2$.

80. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой незамещенный –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y).

81. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой замещенный –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), замещенный F или OMe.

82. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой H.

83. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой Me.

84. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой галогенид-ион.

85. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 84, где R_b представляет собой Cl или F.

86. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой CF_3.

87. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой $C(H)F_2$.

88. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой $C(F)H_2$.

89. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой незамещенный –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y).

90. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой замещенный –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), замещенный F или OMe.

91. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой H.

92. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой Me.

93. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой галогенид-ион.

94. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 93, где R_c представляет собой Cl или F.

95. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой CF_3.

96. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой $C(H)F_2$.

97. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой $C(F)H_2$.

98. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой незамещенный –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y).

99. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой замещенный –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), замещенный F или OMe.

100. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–99, где R_x представляет собой H.

101. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–99, где R_x представляет собой незамещенный (C_1-C_6)-алкил.

102. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–100, где R_y представляет собой H.

103. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–100, где R_y представляет собой незамещенный (C_1-C_6)-алкил.

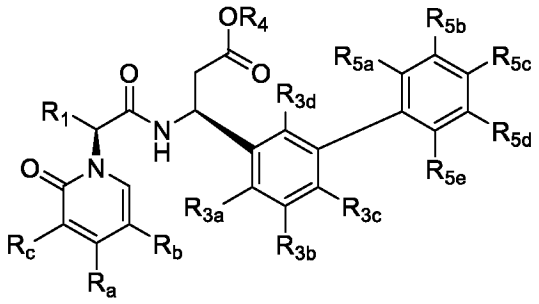
104. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, 80–81, 89–90 и 98–99, где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют незамещенное 4–6-членное кольцо.

105. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, 80–81, 89–90 и 98–99, где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное 4–6-членное кольцо, замещенное по меньшей мере одним галогенид-ионом, замещенным или незамещенным (C_1-C_4)алкилом или OMe.

106. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 104 или 105, где 4–6-членное кольцо представляет собой 3–6-членный гетероциклоалкил.

107. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 104 или 105, где 4–6-членное кольцо представляет собой 4–5-членный гетероциклоалкил.

108. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение формулы (Ia):



(Ia),

где

по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_3)алкилен-$N(R_x)(R_y)$;

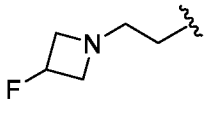
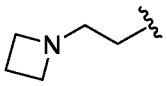
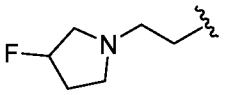
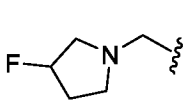
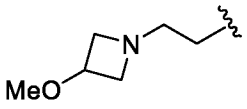
R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и метила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное кольцо; и

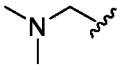
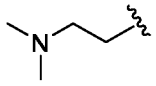
каждый из R_{3a} и R_{3b} независимо выбран из группы, состоящей из метила и F.

109. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 108, где R_{5a} и R_{5e} независимо представляют собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил.

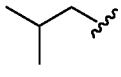
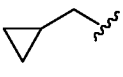
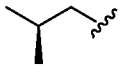
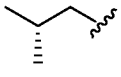
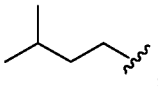
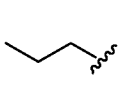
110. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 108 или 109, где R_b представляет собой незамещенный –(C_1-C_3)алкилен-N(R_x)(R_y).

111. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 108, где R_a выбран из группы, состоящей из H, C(H)F_2, CF_3 и Me.

112. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 108, где R_b выбран из группы, состоящей из , , ,  и .

113. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 108, где R_b выбран из группы, состоящей из  и .

114. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 108, где R_c представляет собой H или F.

115. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–114, где R_1 выбран из группы, состоящей из , , , , ,  и .

116. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–115, где R_{5a} представляет собой CF_3.

117. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–115, где R_{5a} представляет собой C(H)F_2.

118. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–115, где R_{5a} представляет собой C(F)H_2.

119. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–115, где R_{5a} представляет собой метил.

120. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–115, где R_{5a} представляет собой OMe.

121. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–115, где R_{5a} представляет собой F или Cl.

122. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой H.

123. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой CF_3.

124. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой $C(H)F_2$.

125. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой $C(F)H_2$.

126. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой метил.

127. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой OMe.

128. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой F или Cl.

129. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой H.

130. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой CF_3.

131. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой $C(H)F_2$.

132. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой $C(F)H_2$.

133. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой метил.

134. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой OMe.

135. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой F или Cl.

136. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой H.

137. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой CF_3.

138. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой $C(H)F_2$.

139. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой $C(F)H_2$.

140. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой метил.

141. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой OMe.

142. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой F или Cl.

143. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–142, где R_{5e} представляет собой CF_3.

144. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–142, где R_{5e} представляет собой $C(H)F_2$.

145. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–142, где R_{5e} представляет собой $C(F)H_2$.

146. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–142, где R_{5e} представляет собой метил.

147. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–142, где R_{5e} представляет собой OMe.

148. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–142, где R_{5e} представляет собой F или Cl.

149. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–121, где по меньшей мере один из R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} представляет собой H.

150. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–121, где по меньшей мере два из R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} представляют собой H.

151. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–121, где R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} представляют собой H.

152. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой H.

153. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой метил.

154. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой галогенид-ион.

155. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой CF_3.

156. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой $C(H)F_2$.

157. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой $C(F)H_2$.

158. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой OMe.

159. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой H.

160. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой метил.

161. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой галогенид-ион.

162. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой CF_3.

163. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой $C(H)F_2$.

164. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой $C(F)H_2$.

165. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой OMe.

166. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой OCF_3.

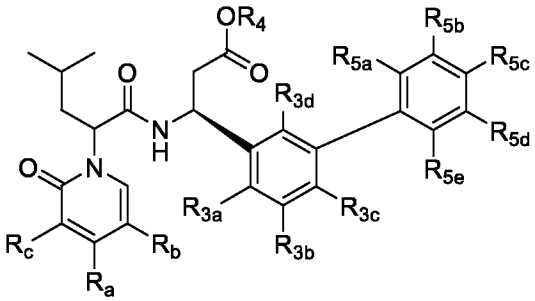
167. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой циклопропил.

168. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–151, где R_{3a} представляет собой метил, и R_{3b} представляет собой F.

169. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–151, где R_{3a} представляет собой F, и R_{3b} представляет собой метил.

170. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение выбрано из любого из соединений, изображенных на фигуре 1, или их энантиомера.

171. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение формулы (Ic):



(Ic)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); при условии, что один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила или замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное гетероциклильное кольцо;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3, -CN и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

R_{3d} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила, галогенид-иона и -(C_1-C_4)-алкокси;

R_{5a} и R_{5e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси; и

R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

172. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(3S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

(3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты;

(3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты;

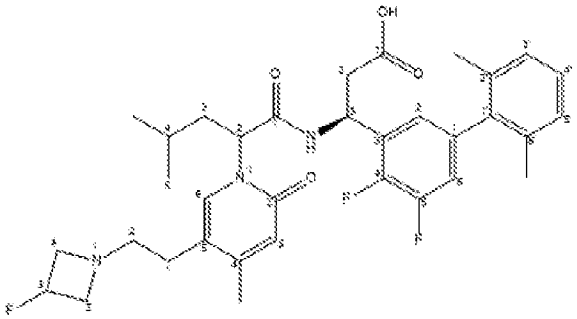
(3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты; и

(3S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты

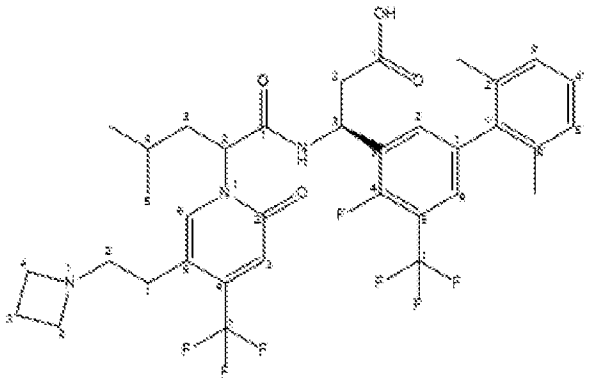
или его фармацевтически приемлемая соль.

173. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



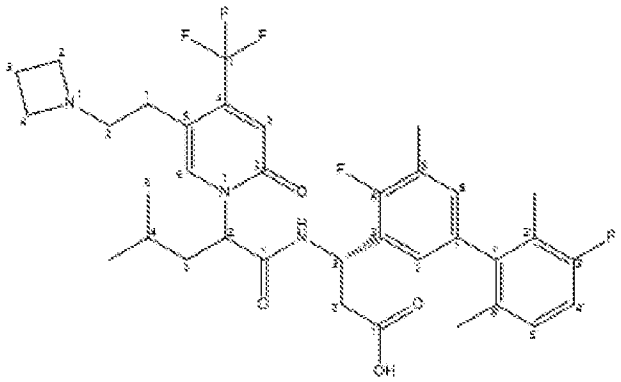
или его фармацевтически приемлемую соль.

174. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



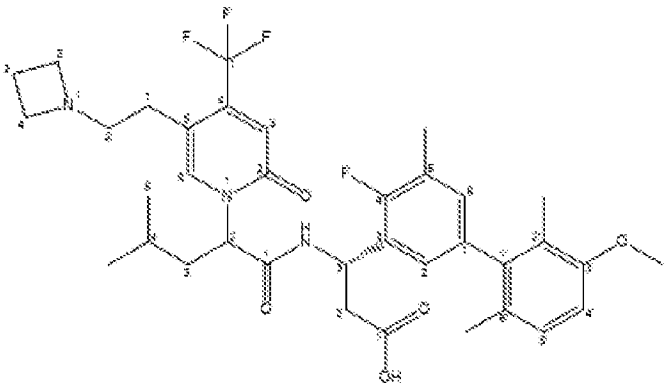
или его фармацевтически приемлемую соль.

175. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



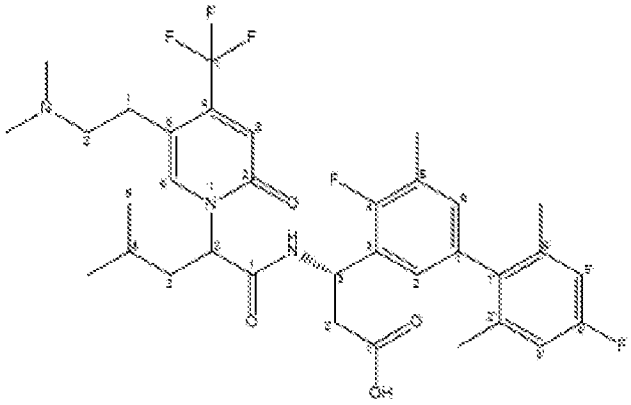
или его фармацевтически приемлемую соль.

176. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



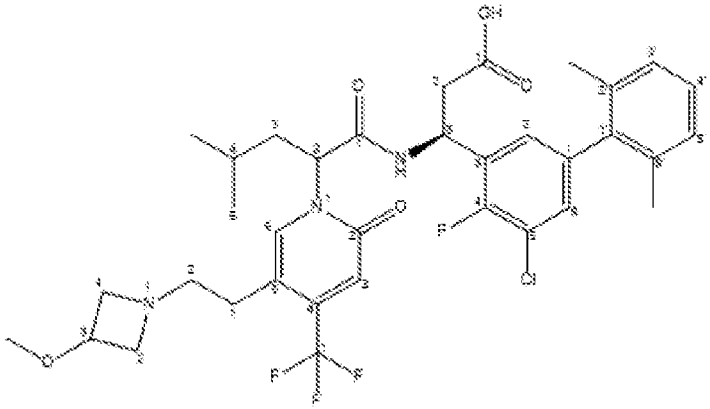
или его фармацевтически приемлемую соль.

177. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



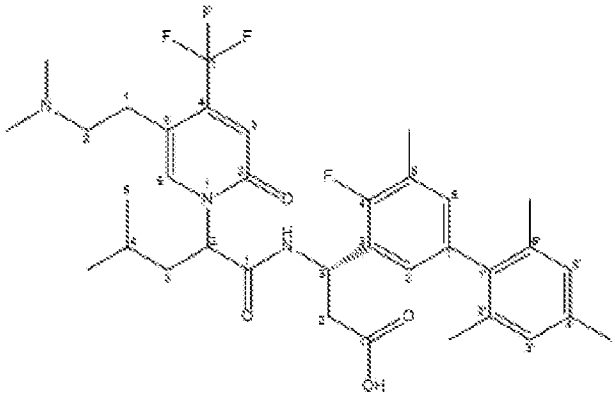
или его фармацевтически приемлемую соль.

178. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



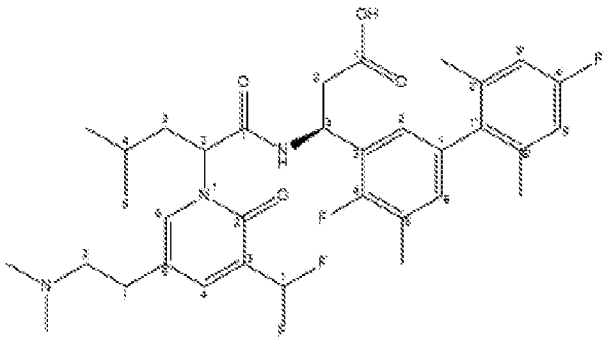
или его фармацевтически приемлемую соль.

179. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



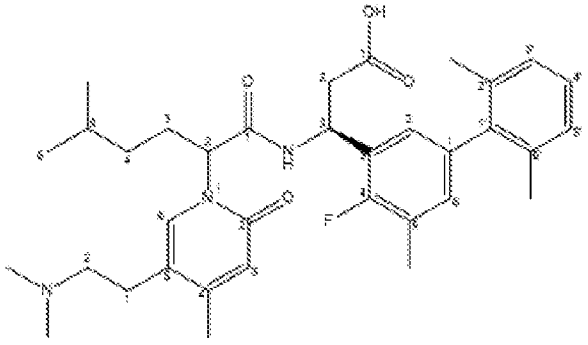
или его фармацевтически приемлемую соль.

180. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



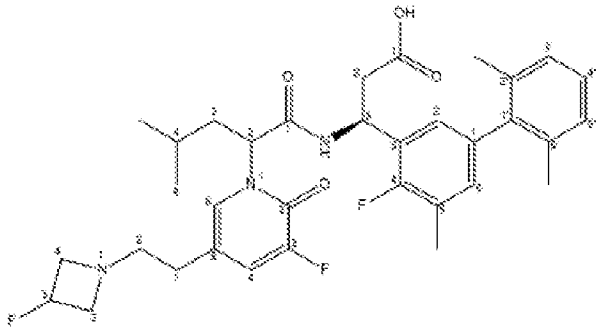
или его фармацевтически приемлемую соль.

181. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



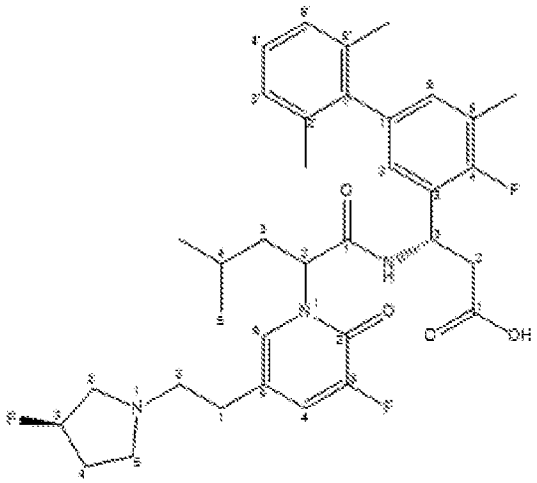
или его фармацевтически приемлемую соль.

182. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



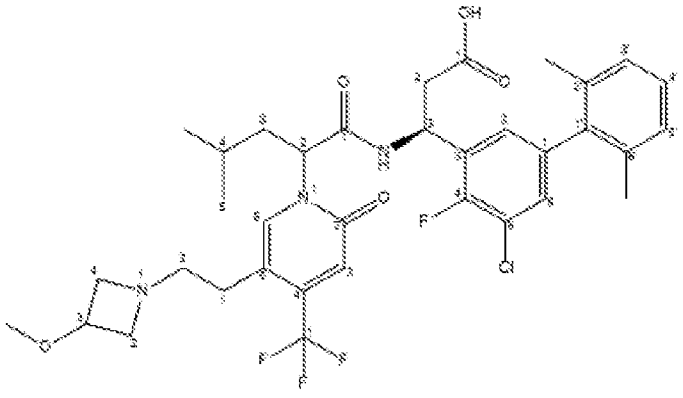
или его фармацевтически приемлемую соль.

183. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



или его фармацевтически приемлемую соль.

184. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



или его фармацевтически приемлемую соль.

185. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

186. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

187. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

188. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

189. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

190. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

191. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-

тетраметилбифенил-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

192. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

193. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

194. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

195. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

196. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

197. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

198. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-

(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

199. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

200. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

201. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

202. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

203. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

204. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

205. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

206. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

207. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

208. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

209. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–208 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

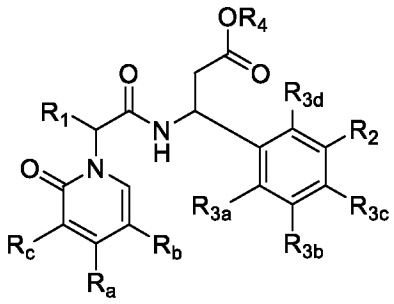
210. Способ ингибирования интегрина $\alpha_4\beta_7$ в клетке, предусматривающий приведение клетки в контакт с соединением в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–208 в условиях, эффективных для уменьшения адгезии клетки к MAdCAM-1.

211. Способ уменьшения адгезии клетки, содержащей интегрин $\alpha_4\beta_7$, к MAdCAM-1, при этом способ предусматривает приведение клетки в контакт с соединением в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–208 в условиях, эффективных для уменьшения адгезии клетки к MAdCAM-1.

212. Способ лечения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита или болезни Крона, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом,

терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–208.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут представлять собой соединение формулы (I):



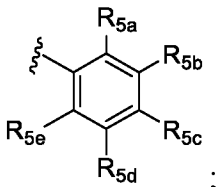
(I),

где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$ и –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой -(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

R_2 представляет собой  ;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из галогенид-иона, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси, CF_3, $C(H)F_2$ и $C(F)H_2$;

R_{3c} и R_{3d} представляют собой H;

R_4 представляет собой H;

R_{5a} представляет собой метил;

R_{5b} выбран из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

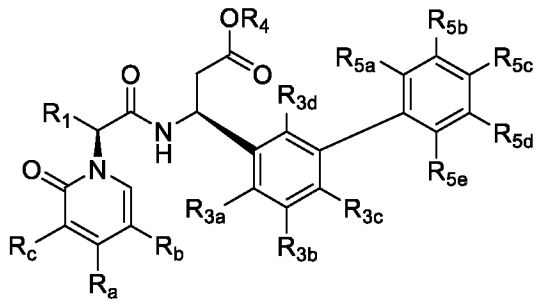
R_{5c} представляет собой метил;

R_{5d} представляет собой H;

R_{5e} выбран из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут представлять собой соединение формулы (Ia):



(Ia),

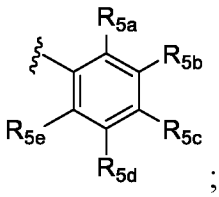
где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$ и –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой -(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_3)алкилен-N(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и метила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил, замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_3-C_6)-циклоалкил или замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

R_2 представляет собой 

;

каждый из R_{3a} и R_{3b} независимо выбран из группы, состоящей из метила и F, и R_{3a} представляет собой галогенид-ион;

R_{3c} и R_{3d} представляют собой H;

R_4 представляет собой H или замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил;

R_{5a} выбран из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси; и

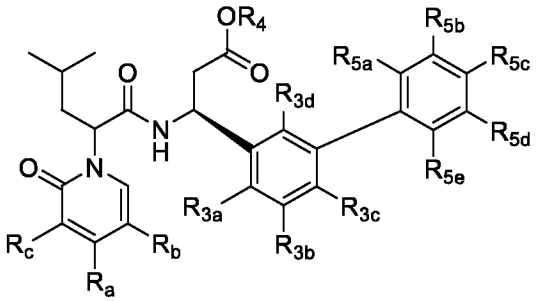
R_{5b} и R_{5c} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси; и

R_{5d} представляет собой H;

R_{5e} представляет собой метил;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут представлять собой соединение формулы (Ic):



(Ic),

где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); при условии, что один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила или замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное гетероциклильное кольцо;

R_{3a} представляет собой галогенид-ион и R_{3b} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

R_{3c} представляет собой H, замещенный или незамещенный (C_1-C_5)-алкил, замещенный или незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3–6-членный гетероциклоалкил, гидроксил, галогенид-ион, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3, -CN и замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

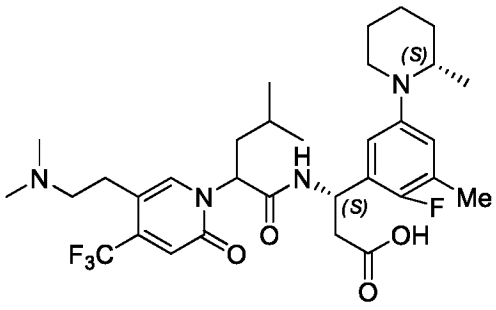
R_{3d} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила, галогенид-иона и -(C_1-C_4)-алкокси;

R_{5a} и R_{5e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси; и

R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут представлять собой соединение (3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2-фтор-3-метил-5-((S)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)пропановую кислоту



или ее фармацевтически приемлемую соль.

В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных способов, где субъект представляет собой млекопитающее. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к любому из вышеуказанных способов, где субъект представляет собой человека.

ПРИМЕРЫ

Изобретение, описанное в данном разделе в общих чертах, будет легко понятным со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации некоторых аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Примеры 1–4 описывают синтез некоторых соединений, представленных на фигуре 1, в том числе соединений формулы (Ia) и формулы (Ib). Соединения, представленные на фигуре 1, могут быть получены в виде смеси диастереомерных

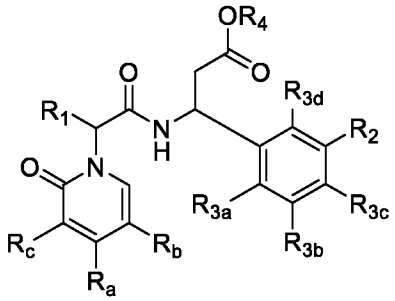
соединений (например, как раскрыто в примерах 1–4), характеризующихся (3*S*)-конфигурацией (т.е. при стереоцентре *бета* по отношению к фрагменту карбоновой кислоты), и смеси диастереомеров при хиральном центре, ковалентно связанном с атомом азота пиридонового кольца формулы (I) (например, как показано в формуле (Ib)).

На фигуре 1 соединения, обладающие большей активностью при анализе флуоресцентной поляризации (FP) из примера 5, показаны со стереохимией формулы (Ia). В примере 5 описан анализ флуоресцентной поляризации (FP). В примере 6 описан анализ связывания лиганда (LB). В примере 7 описан анализ клеточной адгезии (CA).

Дополнительные варианты осуществления

В некоторых вариантах осуществления соединение может быть выбрано из одного или более перечисленных вариантов осуществления, представленных ниже.

1. Соединение формулы (I):



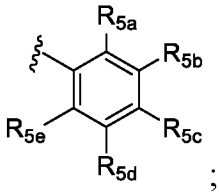
(I),

где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$ и –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой -(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил, замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_3-C_6)-циклоалкил или замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

R_2 представляет собой 

;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} и R_{3d} представляют собой H;

R_4 представляет собой H или замещенный или незамещенный (C_1-C_4)-алкил;

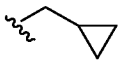
R_{5a} и R_{5e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси; и

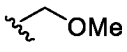
R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где R_1 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

3. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 2, где R_1 представляет собой изобутил.

4. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где R_1 представляет собой .

5. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где R_1 представляет собой .

6. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–5, где R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из галогенид-иона, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси, CF_3, $C(H)F_2$ и $C(F)H_2$.

7. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 6, где R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из галогенид-иона и (C_1-C_4)-алкила.

8. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 7, где галогенид-ион представляет собой Cl или F.

9. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 7 или 8, где (C_1-C_4)-алкил представляет собой метил.

10. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–7, где R_{3a} представляет собой метил, и R_{3b} представляет собой F.

11. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–7, где R_{3a} представляет собой F, и R_{3b} представляет собой метил.

12. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–11, где R_4 представляет собой H.

13. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–11, где R_4 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил.

14. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–13, где R_{5a} и R_{5e} независимо выбраны из группы, состоящей из галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$ и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкила.

15. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой галогенид-ион.

16. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 15, где R_{5a} представляет собой F или Cl.

17. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой CF_3.

18. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой $C(H)F_2$.

19. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой $C(F)H_2$.

20. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил.

21. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 20, где R_{5a} представляет собой метил.

22. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой (C_1-C_5)-алкил, замещенный по меньшей мере одним галогенид-ионом.

23. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–14, где R_{5a} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси.

24. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 23, где R_{5a} представляет собой OMe.

25. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой галогенид-ион.

26. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 25, где R_{5e} представляет собой F или Cl.

27. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой CF_3.

28. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой $C(H)F_2$.

29. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой $C(F)H_2$.

30. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил.

31. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 30, где R_{5e} представляет собой метил.

32. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой замещенный (C_1-C_5)-алкил, замещенный по меньшей мере одним галогенид-ионом.

33. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–24, где R_{5e} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси.

34. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 33, где R_{5e} представляет собой OMe.

35. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–34, где R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси.

36. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой H.

37. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой галогенид-ион.

38. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 37, где R_{5b} представляет собой Cl или F.

39. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой CF_3.

40. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой $C(H)F_2$.

41. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой $C(F)H_2$.

42. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил.

43. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 37, где R_{5b} представляет собой метил.

44. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси.

45. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 44, где R_{5b} представляет собой OMe.

46. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где R_{5b} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил.

47. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 46, где R_{5b} представляет собой циклопропил.

48. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой H.

49. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой галогенид-ион.

50. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 49, где R_{5c} представляет собой Cl или F.

51. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой CF_3.

52. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой $C(H)F_2$.

53. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой $C(F)H_2$.

54. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил.

55. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 54, где R_{5c} представляет собой метил.

56. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси.

57. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 56, где R_{5c} представляет собой OMe.

58. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–47, где R_{5c} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил.

59. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 58, где R_{5b} представляет собой циклопропил.

60. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–59, где R_{5d} представляет собой H.

61. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–59, где R_{5d} представляет собой галогенид-ион.

62. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 61, где R_{5d} представляет собой Cl или F.

63. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–59, где R_{5d} представляет собой CF_3.

64. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–59, где R_{5d} представляет собой $C(H)F_2$.

65. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–59, где R_{5d} представляет собой $C(F)H_2$.

66. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–59, где R_{5d} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил.

67. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 66, где R_{5d} представляет собой метил.

68. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–67, где R_{5d} представляет собой незамещенный (C_1-C_4)-алкокси.

69. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 68, где R_{5d} представляет собой OMe.

70. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–67, где R_{5d} представляет собой незамещенный (C_3-C_6)-циклоалкил.

71. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 70, где R_{5d} представляет собой циклопропил.

72. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–35, где каждый из R_{5b} и R_{5d} представляет собой H.

73. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой H.

74. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой Me.

75. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой галогенид-ион.

76. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 75, где R_a представляет собой Cl или F.

77. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой CF_3.

78. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой $C(H)F_2$.

79. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой $C(F)H_2$.

80. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой незамещенный –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y).

81. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, где R_a представляет собой замещенный –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), замещенный F или OMe.

82. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой H.

83. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой Me.

84. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой галогенид-ион.

85. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 84, где R_b представляет собой Cl или F.

86. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой CF_3.

87. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой $C(H)F_2$.

88. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой $C(F)H_2$.

89. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой незамещенный –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y).

90. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–81, где R_b представляет собой замещенный –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), замещенный F или OMe.

91. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой H.

92. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой Me.

93. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой галогенид-ион.

94. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 93, где R_c представляет собой Cl или F.

95. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой CF_3.

96. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой $C(H)F_2$.

97. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой $C(F)H_2$.

98. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой незамещенный –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y).

99. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–90, где R_c представляет собой замещенный –(C_1-C_3)алкилен-N-(R_x)(R_y), замещенный F или OMe.

100. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–99, где R_x представляет собой H.

101. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–99, где R_x представляет собой незамещенный (C_1-C_6)-алкил.

102. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–100, где R_y представляет собой H.

103. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–100, где R_y представляет собой незамещенный (C_1-C_6)-алкил.

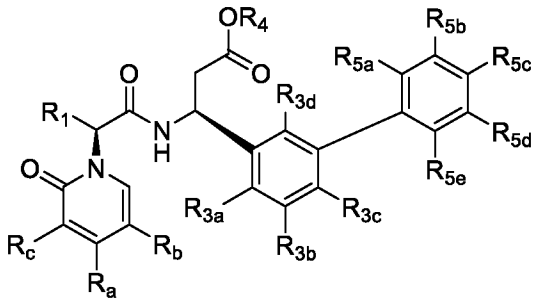
104. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, 80–81, 89–90 и 98–99, где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют незамещенное 4–6-членное кольцо.

105. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–72, 80–81, 89–90 и 98–99, где R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное 4–6-членное кольцо, замещенное по меньшей мере одним галогенид-ионом, замещенным или незамещенным (C_1-C_4)алкилом или OMe.

106. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 104 или 105, где 4–6-членное кольцо представляет собой 3–6-членный гетероциклоалкил.

107. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 104 или 105, где 4–6-членное кольцо представляет собой 4–5-членный гетероциклоалкил.

108. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение формулы (Ia):



(Ia),

где

по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_3)алкилен-$N(R_x)(R_y)$;

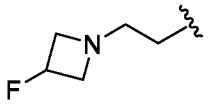
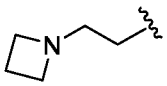
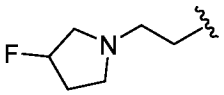
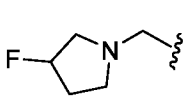
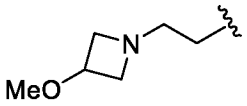
R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и метила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное кольцо; и

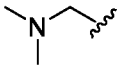
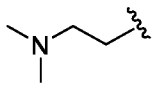
каждый из R_{3a} и R_{3b} независимо выбран из группы, состоящей из метила и F.

109. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 108, где R_{5a} и R_{5e} независимо представляют собой незамещенный (C_1-C_4)-алкил.

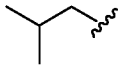
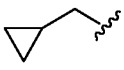
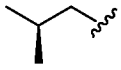
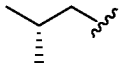
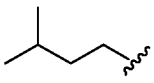
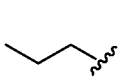
110. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 108 или 109, где R_b представляет собой незамещенный –(C_1-C_3)алкилен-$N(R_x)(R_y)$.

111. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 108, где R_a выбран из группы, состоящей из H, $C(H)F_2$, CF_3 и Me.

112. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 108, где R_b выбран из группы, состоящей из , , ,  и .

113. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 108, где R_b выбран из группы, состоящей из  и .

114. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или 108, где R_c представляет собой H или F.

115. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–114, где R_1 выбран из группы, состоящей из , , , , ,  и .

116. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–115, где R_{5a} представляет собой CF_3.

117. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–115, где R_{5a} представляет собой $C(H)F_2$.

118. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–115, где R_{5a} представляет собой $C(F)H_2$.

119. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–115, где R_{5a} представляет собой метил.

120. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–115, где R_{5a} представляет собой OMe.

121. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–115, где R_{5a} представляет собой F или Cl.

122. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой H.

123. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой CF_3.

124. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой $C(H)F_2$.

125. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой $C(F)H_2$.

126. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой метил.

127. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой OMe.

128. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–121, где R_{5b} представляет собой F или Cl.

129. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой H.

130. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой CF_3.

131. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой $C(H)F_2$.

132. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой $C(F)H_2$.

133. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой метил.

134. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой OMe.

135. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–128, где R_{5c} представляет собой F или Cl.

136. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой H.

137. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой CF_3.

138. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой $C(H)F_2$.

139. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой $C(F)H_2$.

140. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой метил.

141. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой OMe.

142. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–135, где R_{5d} представляет собой F или Cl.

143. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–142, где R_{5e} представляет собой CF_3.

144. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–142, где R_{5e} представляет собой $C(H)F_2$.

145. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–142, где R_{5e} представляет собой $C(F)H_2$.

146. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–142, где R_{5e} представляет собой метил.

147. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–142, где R_{5e} представляет собой OMe.

148. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–142, где R_{5e} представляет собой F или Cl.

149. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–121, где по меньшей мере один из R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} представляет собой H.

150. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–121, где по меньшей мере два из R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} представляют собой H.

151. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–121, где R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} представляют собой H.

152. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой H.

153. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой метил.

154. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой галогенид-ион.

155. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой CF_3.

156. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой $C(H)F_2$.

157. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой $C(F)H_2$.

158. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–151, где R_{3a} представляет собой OMe.

159. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой H.

160. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой метил.

161. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой галогенид-ион.

162. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой CF_3.

163. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой $C(H)F_2$.

164. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой $C(F)H_2$.

165. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой OMe.

166. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой OCF_3.

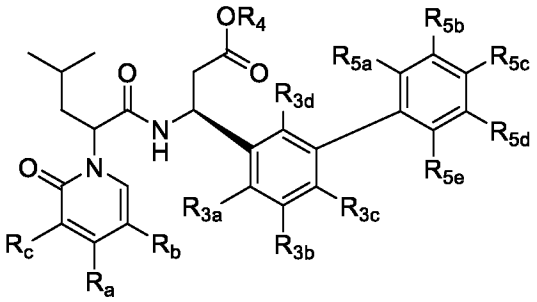
167. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1 и 108–158, где R_{3b} представляет собой циклопропил.

168. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–151, где R_{3a} представляет собой метил, и R_{3b} представляет собой F.

169. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 108–151, где R_{3a} представляет собой F, и R_{3b} представляет собой метил.

170. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение выбрано из любого из соединений, изображенных на фигуре 1, или их энантиомера.

171. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение формулы (Ic):



(Ic)

или его фармацевтически приемлемую соль, где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); при условии, что один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила или замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют замещенное или незамещенное 4–6-членное гетероциклильное кольцо;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3, -CN и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

R_{3d} выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила, галогенид-иона и -(C_1-C_4)-алкокси;

R_{5a} и R_{5e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси; и

R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

172. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(3S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

(3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты;

(3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты;

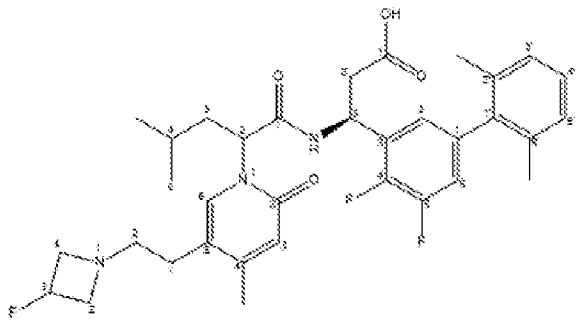
(3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

(3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты; и

(3S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты

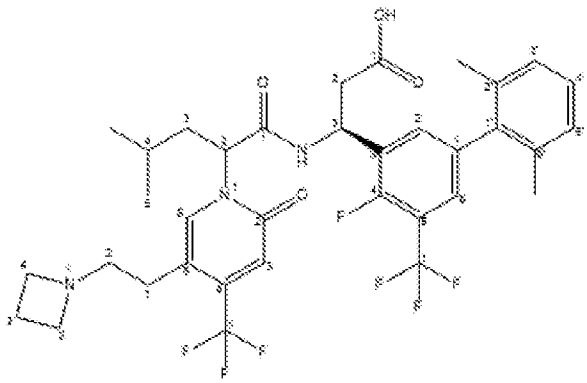
или его фармацевтически приемлемая соль.

173. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



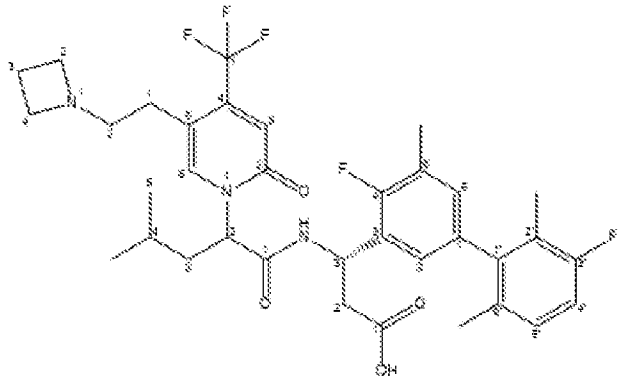
или его фармацевтически приемлемую соль.

174. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



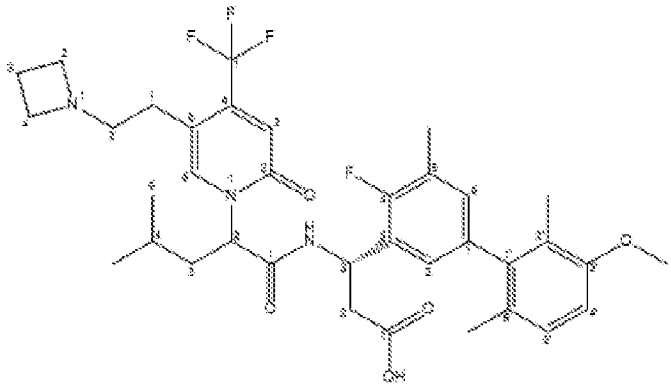
или его фармацевтически приемлемую соль.

175. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



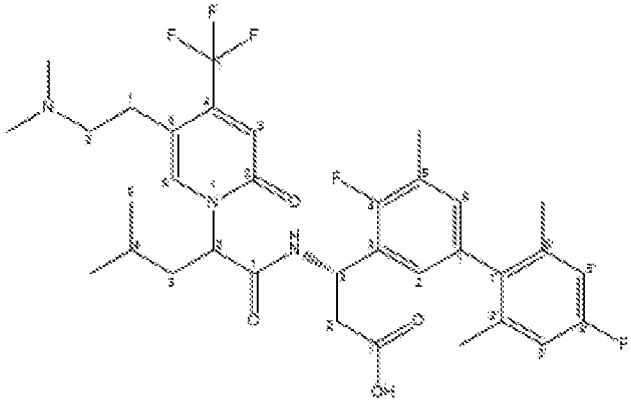
или его фармацевтически приемлемую соль.

176. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



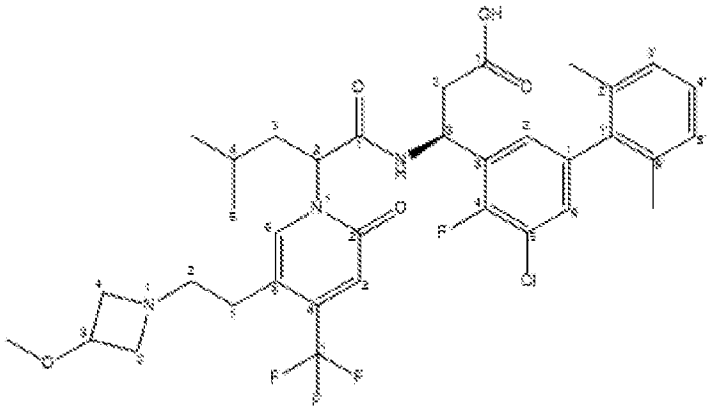
или его фармацевтически приемлемую соль.

177. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



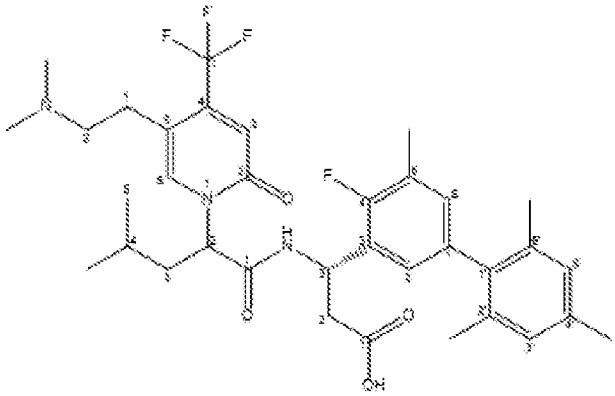
или его фармацевтически приемлемую соль.

178. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



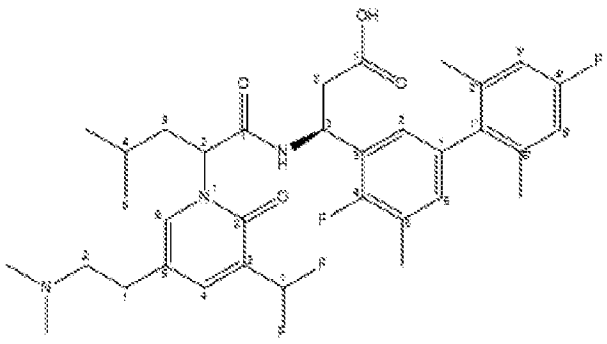
или его фармацевтически приемлемую соль.

179. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



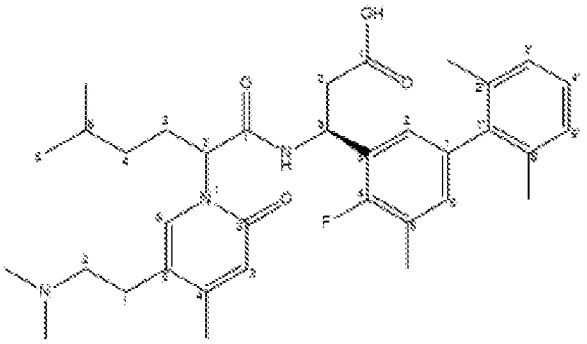
или его фармацевтически приемлемую соль.

180. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



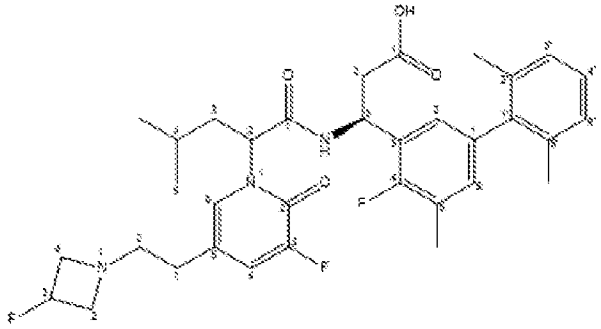
или его фармацевтически приемлемую соль.

181. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



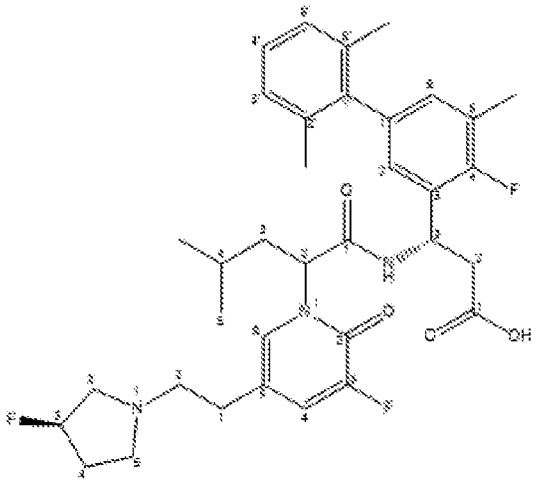
или его фармацевтически приемлемую соль.

182. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



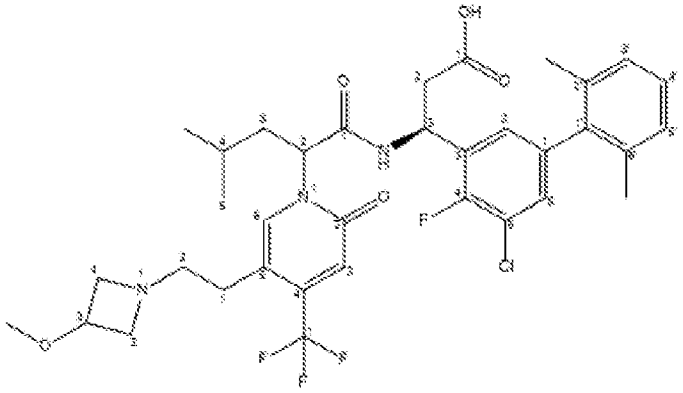
или его фармацевтически приемлемую соль.

183. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



или его фармацевтически приемлемую соль.

184. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой соединение



или его фармацевтически приемлемую соль.

185. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

186. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

187. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

188. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

189. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

190. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

191. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

192. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

193. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-

1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

194. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

195. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

196. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (3S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

197. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

198. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

199. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

200. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

201. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

202. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

203. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

204. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

205. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

206. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

207. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

208. Соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где соединение представляет собой (S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

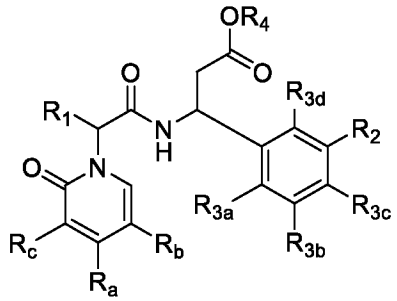
209. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–208 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

210. Способ ингибирования интегрина $\alpha_4\beta_7$ в клетке, предусматривающий приведение клетки в контакт с соединением в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–208 в условиях, эффективных для уменьшения адгезии клетки к MAdCAM-1.

211. Способ уменьшения адгезии клетки, содержащей интегрин $\alpha_4\beta_7$, к MAdCAM-1, при этом способ предусматривает приведение клетки в контакт с соединением в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–208 в условиях, эффективных для уменьшения адгезии клетки к MAdCAM-1.

212. Способ лечения воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита или болезни Крона, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1–208.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрено следующее соединение формулы (I):



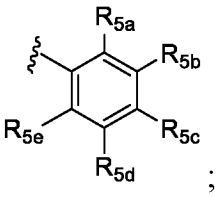
(I),

где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$ и $-(C_1\text{-}C_5)$алкилен-N-$(R_x)(R_y)$; при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой -$(C_1\text{-}C_5)$алкилен-N-$(R_x)(R_y)$;

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного $(C_1\text{-}C_6)$-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

R_2 представляет собой  ;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, $(C_1\text{-}C_5)$-алкила, $(C_3\text{-}C_6)$-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -$(C_1\text{-}C_4)$-алкокси, $-OCF_3$ и замещенного или незамещенного $(C_1\text{-}C_4)$-алкилен-$(C_1\text{-}C_4)$-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} и R_{3d} представляют собой H;

R_4 представляет собой H;

R_{5a} и R_{5e} независимо представляют собой метил;

R_{5b} и R_{5c} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

R_{5d} представляет собой H; и

где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

a. (S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

b. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

c. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

d. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

e. (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

f. (S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

g. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

h. (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

i. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

j. (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты; и

k. (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

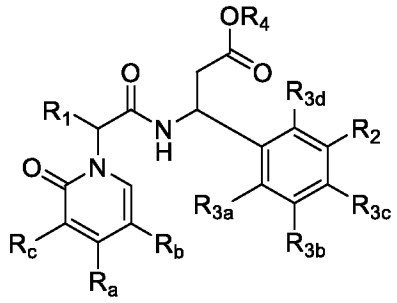
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение формулы (I) в качестве активного фармацевтического ингредиента:



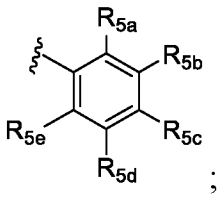
(I),

где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$ и –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой -(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

R_2 представляет собой  ;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} и R_{3d} представляют собой H;

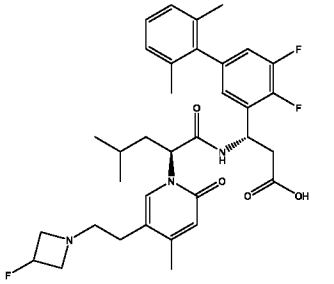
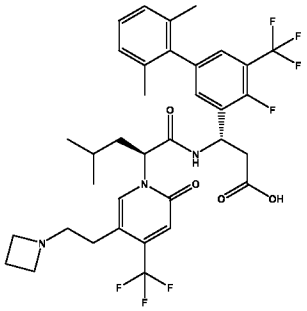
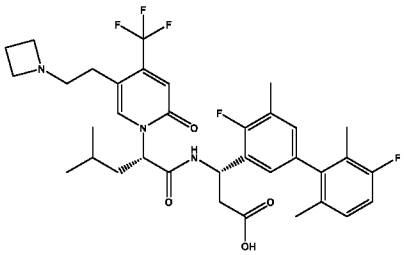
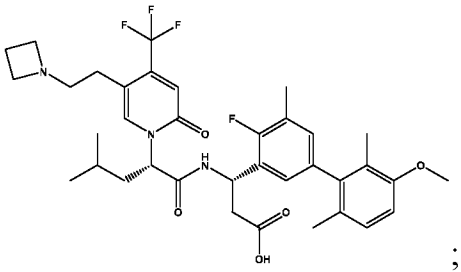
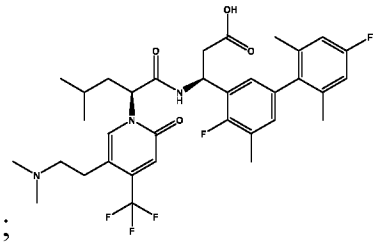
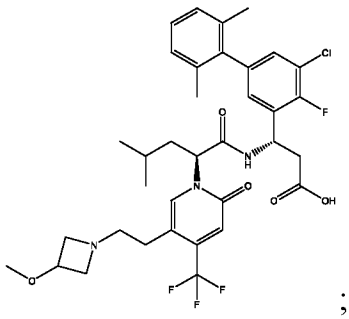
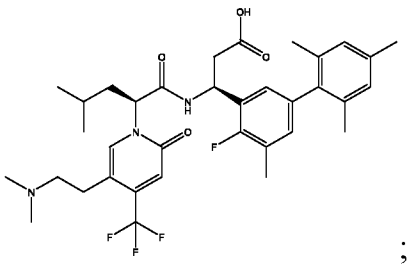
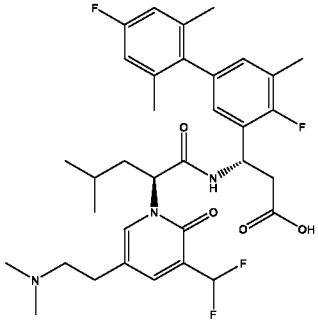
R_4 представляет собой H;

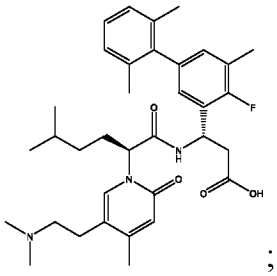
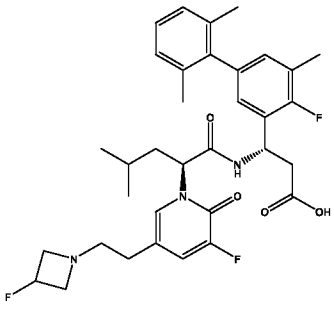
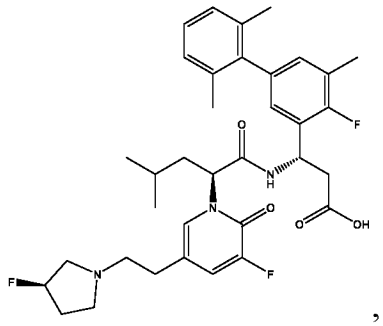
R_{5a} и R_{5e} независимо представляют собой метил;

R_{5b} и R_{5c} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

R_{5d} представляет собой H; и

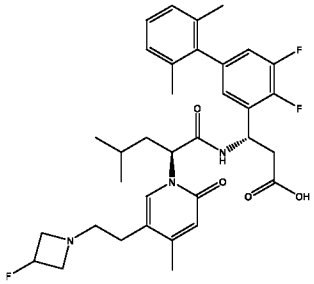
где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:


;

;

;

;

;

;

;

;

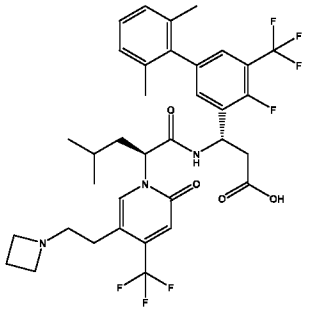
;  и ,

или его фармацевтически приемлемую соль.

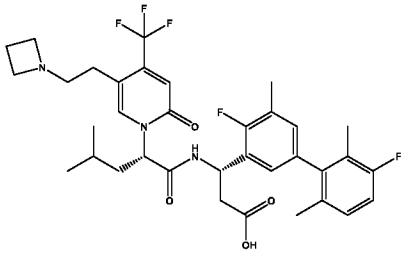
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

 или его фармацевтически приемлемую соль.

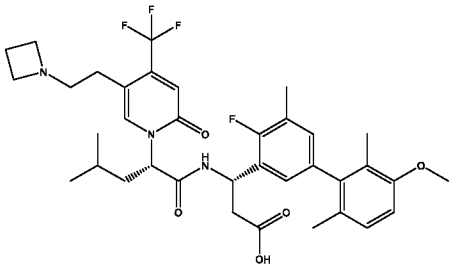
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

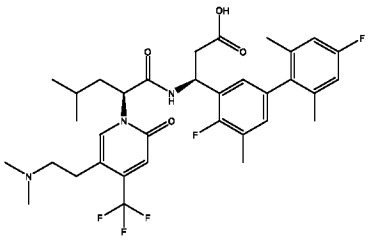
 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



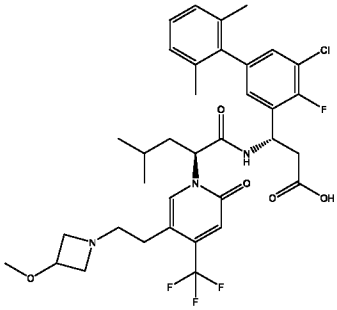
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



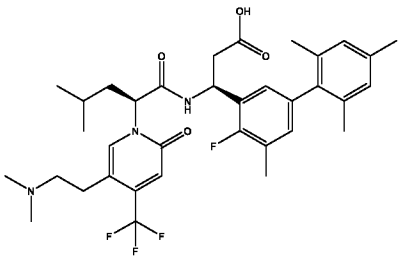
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



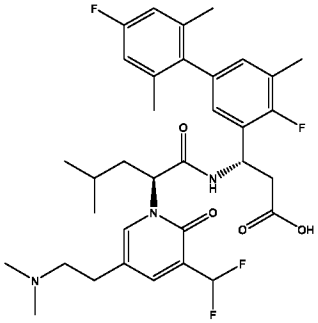
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



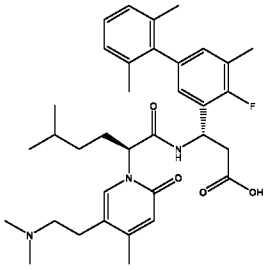
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



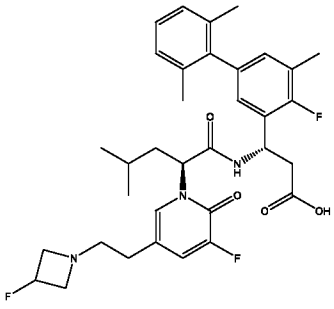
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



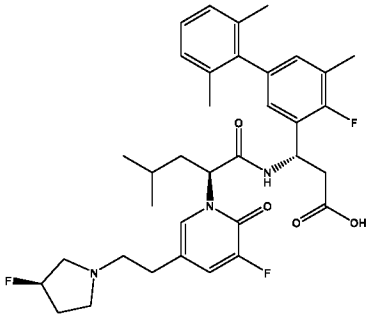
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



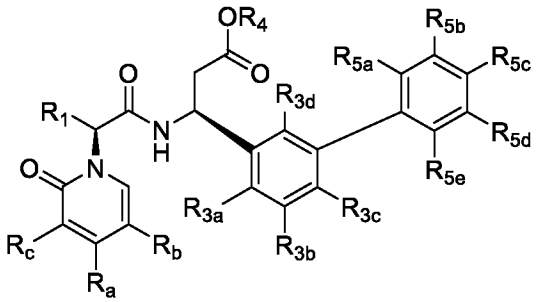
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia):



(Ia),

где:

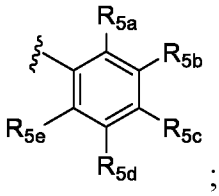
R_a представляет собой CF_3;

R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо представляют собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_c представляет собой H;

R_1 представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил;

R_2 представляет собой 

;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} представляет собой H;

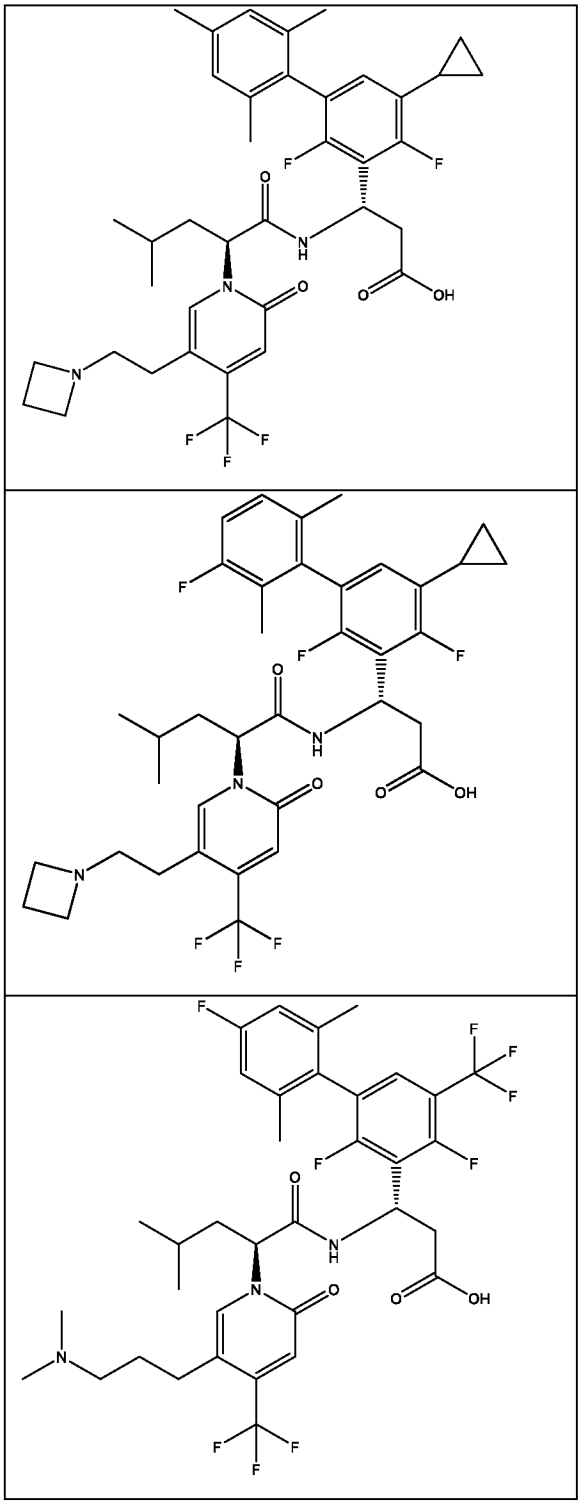
R_{3d} представляет собой галогенид-ион;

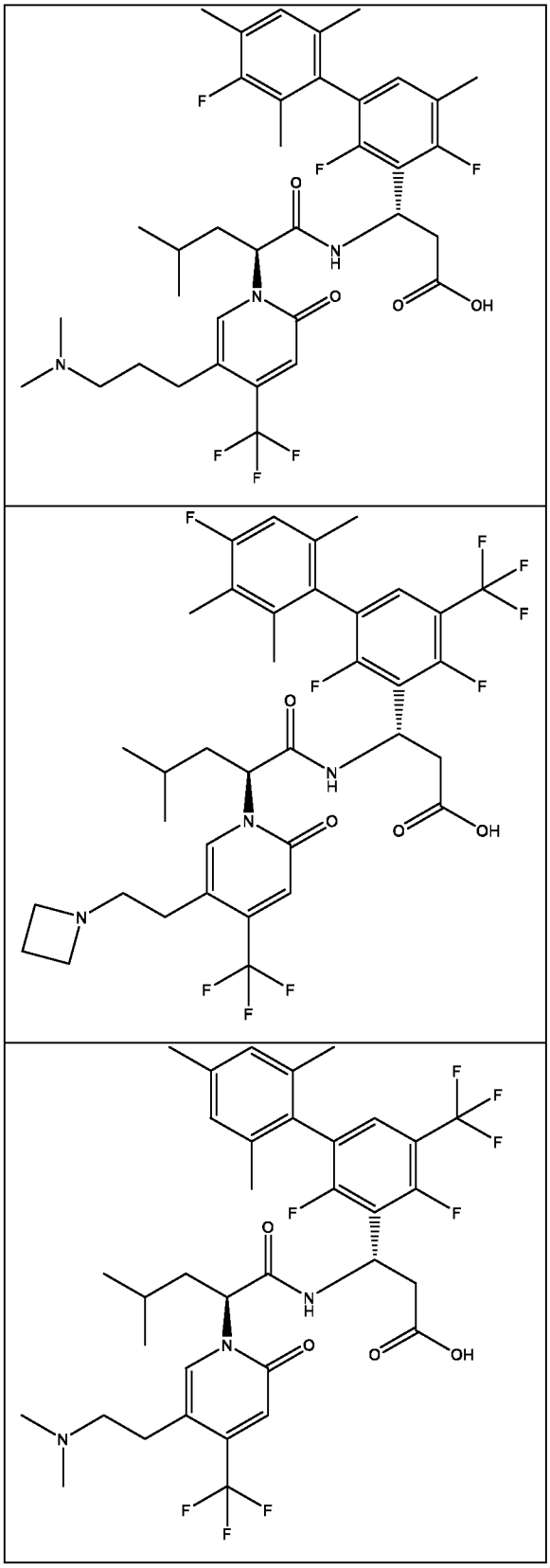
R_4 представляет собой H;

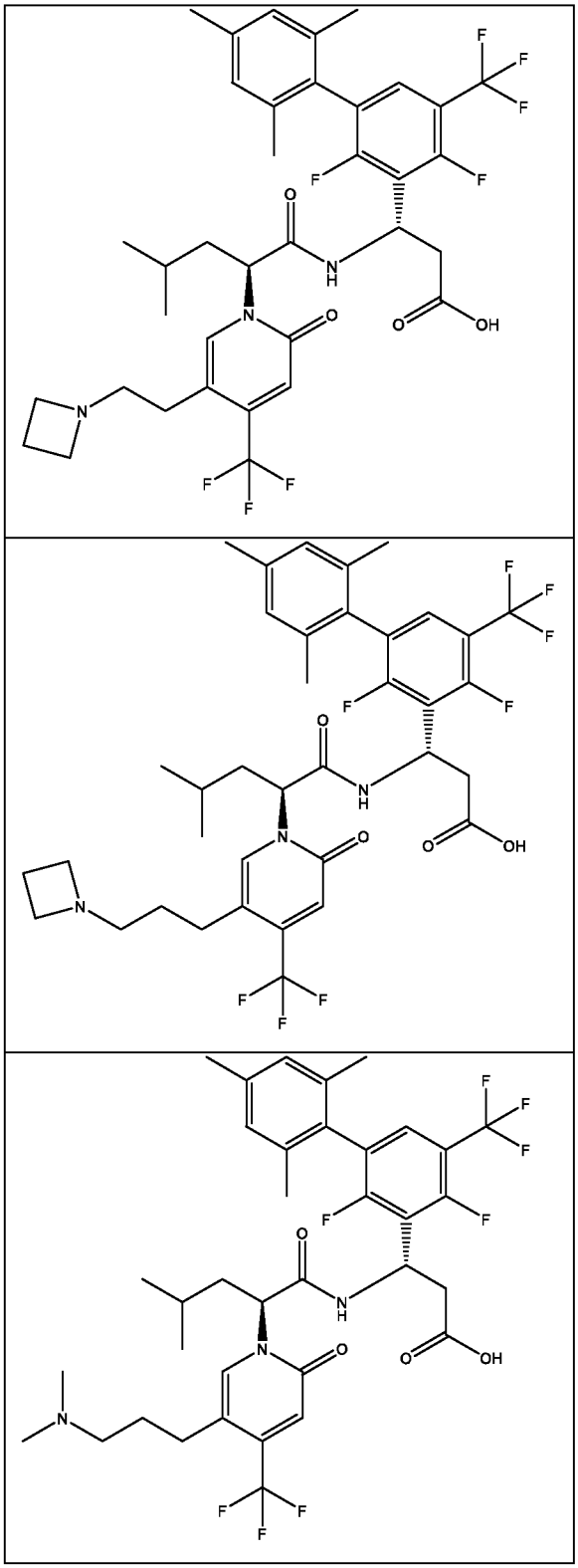
каждый из R_{5a} и R_{5e} независимо выбран из (C_1-C_5)-алкила; и

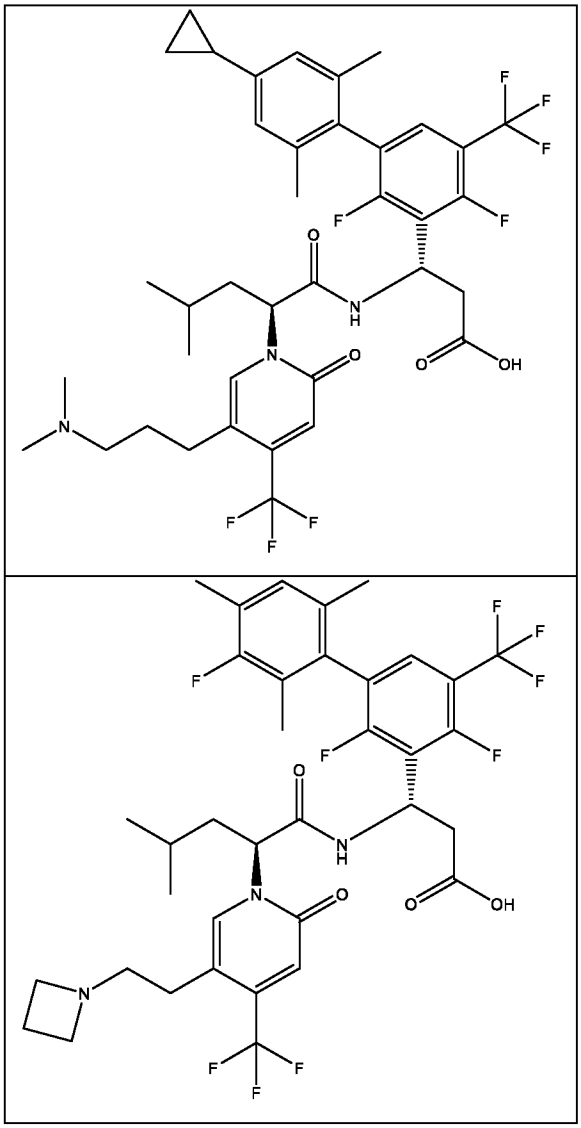
R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

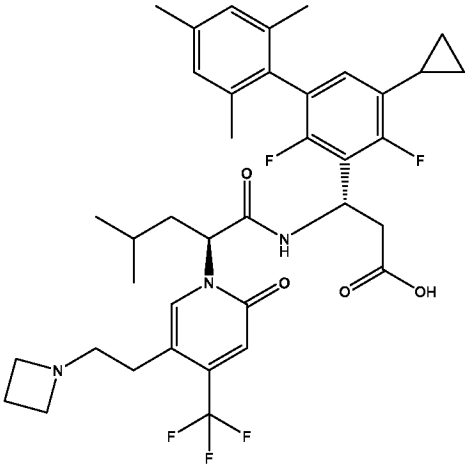






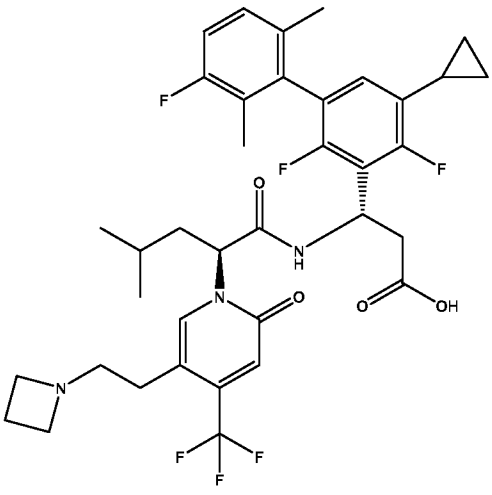


В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



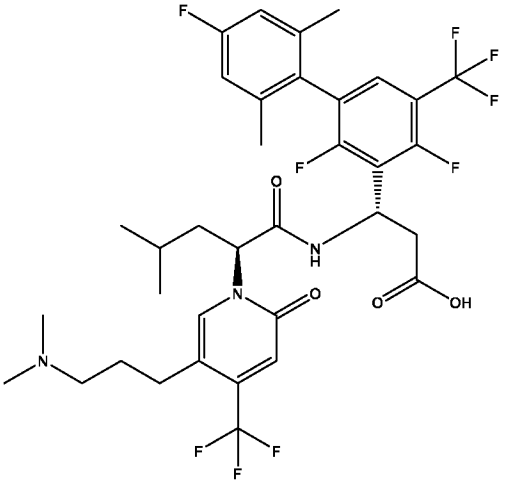
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



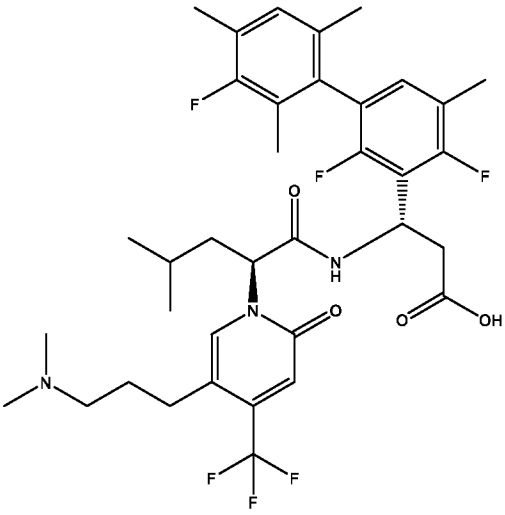
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



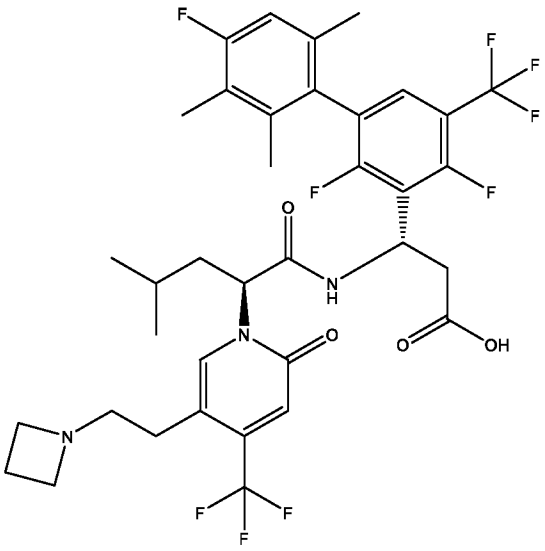
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



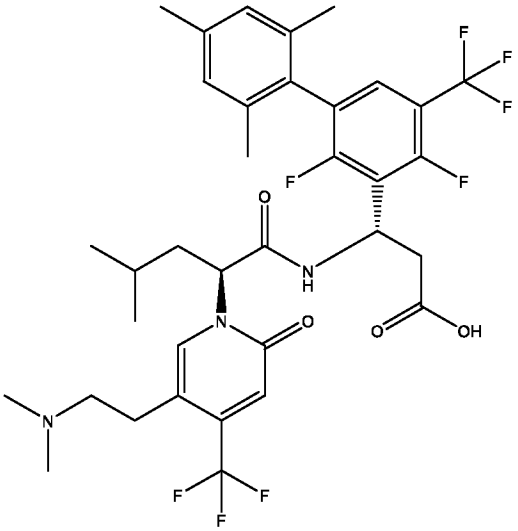
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



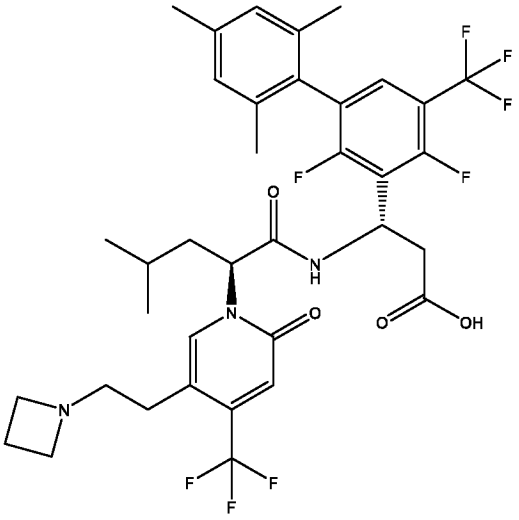
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



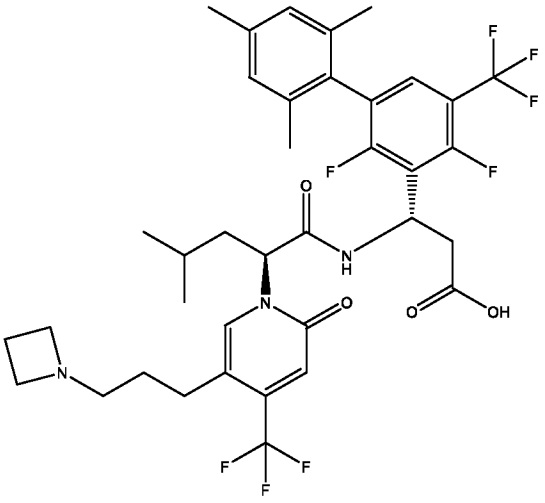
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



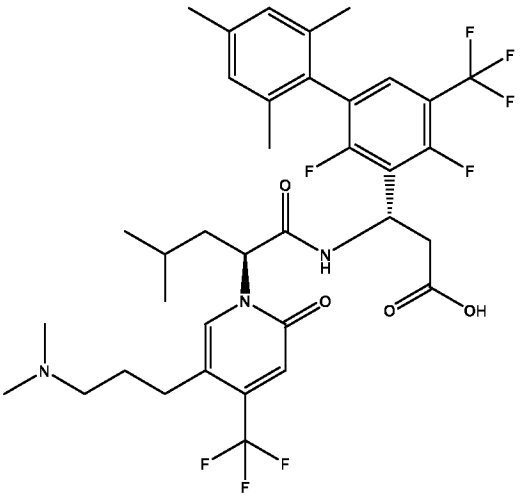
или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



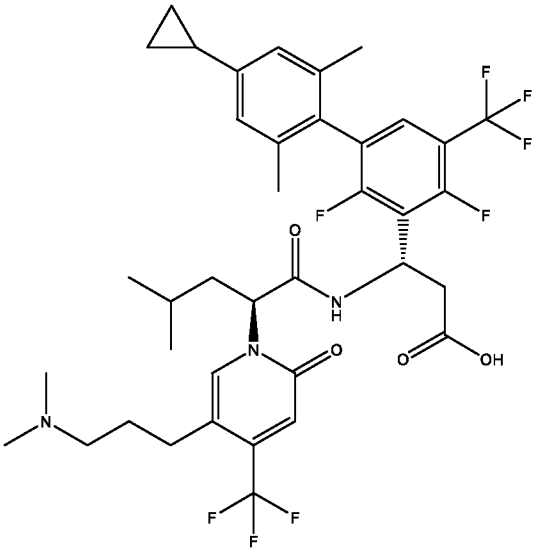
или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



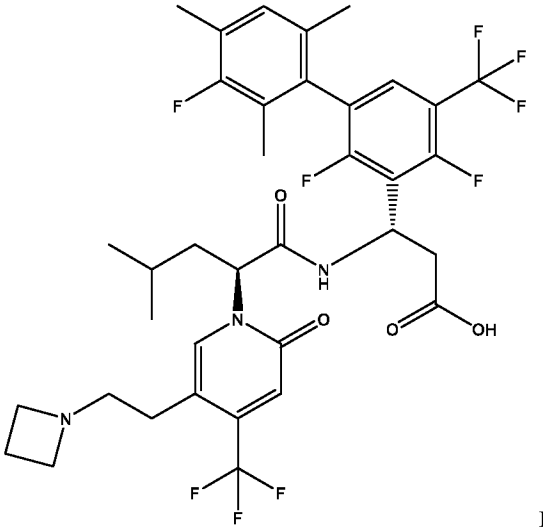
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



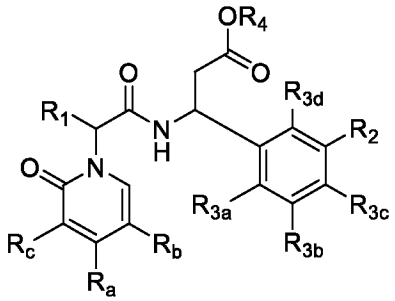
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

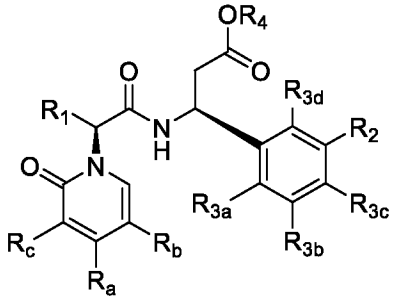


или его фармацевтически приемлемую соль.

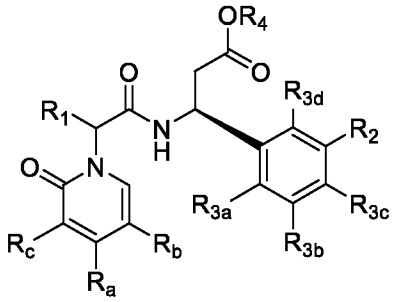
В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит соединение согласно настоящей заявке или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib):



(I)



(Ia)



(Ib)

или его фармацевтически приемлемой соли;

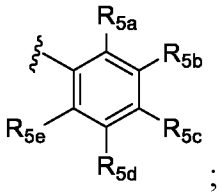
где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CN, $-OCF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, (C_1-C_5)-алкокси, $-CH_2CF_3$ и замещенного или незамещенного –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y),

где замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен галогенид-ионом, амино или (C_1-C_4)-алкиламино; и замещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y) замещен галогенид-ионом или (C_1-C_4)-алкокси;

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил, (C_1-C_4)-алкилен-(C_3-C_6)-циклоалкил или (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

R_2 представляет собой 

;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, (C_1-C_5)-алкила, (C_3-C_6)-циклоалкила, 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_5)-алкила, (C_3-C_6)-циклоалкила, 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3, -CN и (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

R_{3d} выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_5)-алкила, гидроксила, галогенид-иона и -(C_1-C_4)-алкокси;

R_4 представляет собой H или (C_1-C_4)-алкил;

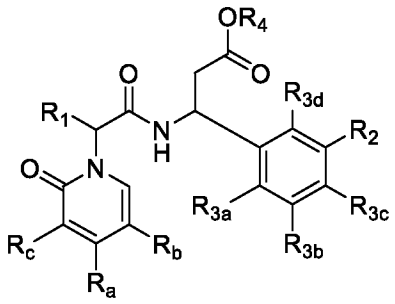
R_{5a} и R_{5e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_3-C_6)-циклоалкила, (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси; и

R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, (C_1-C_5)-алкила, (C_3-C_6)-циклоалкила, 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси.

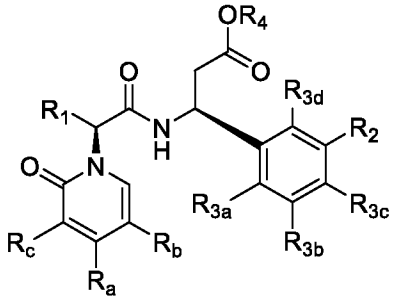
В одном варианте осуществления вышеуказанной формулы (Ib) соединение не представляет собой соединение, изображенное на фигуре 1.

В одном варианте осуществления вышеуказанной формулы (Ib) соединение представляет собой соединение, изображенное на фигуре 2 и/или 3.

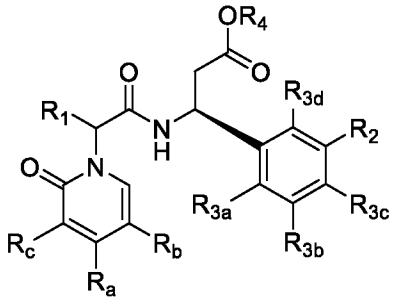
В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), формулы (Ia) или формулы (Ib):



(I)



(Ia)



(Ib)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CN, -OCF_3, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, (C_1-

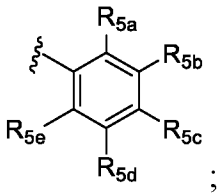
C_5)-алкокси, -CH_2CF_3 и замещенного или незамещенного –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y),

где замещенный (C_1-C_5)-алкил замещен галогенид-ионом, амино или (C_1-C_4)-алкиламино; и замещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y) замещен галогенид-ионом, (C_1-C_5)-алкилом, (C_1-C_5)-алкил-OCH_3, (C_1-C_4)-галогеналкилом, (C_3-C_6)-циклоалкилом, (C_1-C_4)-алкокси или гетероциклилом;

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил, (C_1-C_4)-алкилен-(C_3-C_6)-циклоалкил или (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси,

где замещенный (C_1-C_6)-алкил замещен галогенид-ионом или (C_3-C_6)-циклоалкилом;

R_2 представляет собой 

;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из (C_1-C_5)-алкила, (C_3-C_6)-циклоалкила, 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_5)-алкила, (C_3-C_6)-циклоалкила, 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 -CN и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси;

R_{3d} выбран из группы, состоящей из H, (C_1-C_5)-алкила, гидроксила, галогенид-иона и -(C_1-C_4)-алкокси;

R_4 представляет собой H или (C_1-C_4)-алкил;

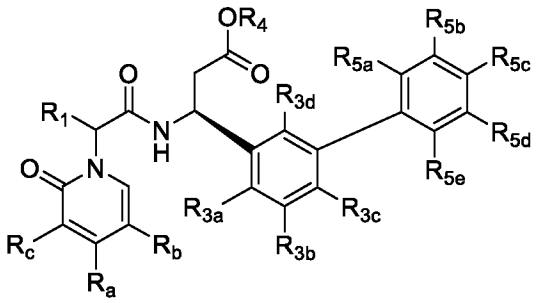
R_{5a} и R_{5e} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_3-C_6)-циклоалкила, (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси; и

R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, (C_1-C_5)-алкила, (C_3-C_6)-циклоалкила, 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси.

В одном варианте осуществления вышеуказанной формулы (Ib) соединение не представляет собой соединение, изображенное на фигуре 1.

В одном варианте осуществления вышеуказанной формулы (Ib) соединение представляет собой соединение, изображенное на фигуре 2 и/или 3.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (Ib):



(Ib),

где

R_a выбран из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_5)-алкила, необязательно замещенного галогенид-ионом;

R_b представляет собой $-(C_1-C_5)$алкилен-N-$(R_x)(R_y)$;

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо, необязательно замещенное галогенид-ионом или (C_1-C_4)-алкокси;

R_c выбран из группы, состоящей из водорода и (C_1-C_5)-алкила, необязательно замещенного галогенид-ионом;

R_1 представляет собой (C_1-C_6)-алкил;

R_{3a} представляет собой галогенид-ион;

R_{3b} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_5)-алкила, необязательно замещенного галогенид-ионом и (C_3-C_6)-циклоалкилом;

R_{3c} представляет собой водород;

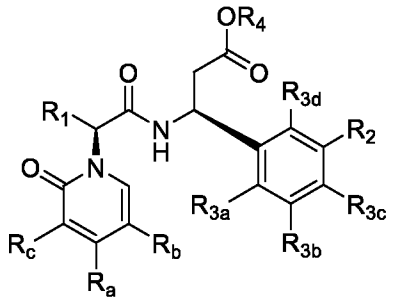
R_{3d} выбран из группы, состоящей из H и галогенид-иона;

R_4 представляет собой водород;

каждый из R_{5a} и R_{5e} представляет собой (C_1-C_5)-алкил; и

R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, (C_1-C_5)-алкила, необязательно замещенного галогенид-ионом (например, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$), (C_3-C_6)-циклоалкилом, 3–6-членным гетероциклоалкилом, гидроксилом и (C_1-C_4)-алкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (Ia):



(Ia),

где

R_a выбран из группы, состоящей из водорода и метила, необязательно замещенного галогенид-ионом;

R_b представляет собой –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из метила и этила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–5 членное кольцо, необязательно замещенное F или метокси;

R_c выбран из группы, состоящей из водорода и метила, необязательно замещенного галогенид-ионом;

R_1 выбран из группы, состоящей из изобутила и изопентила;

R_{3a} представляет собой F;

R_{3b} выбран из группы, состоящей из (C_1-C_5)-алкила, необязательно замещенного F, и (C_3-C_6)-циклоалкила;

R_{3c} представляет собой водород;

R_{3d} выбран из группы, состоящей из H и F;

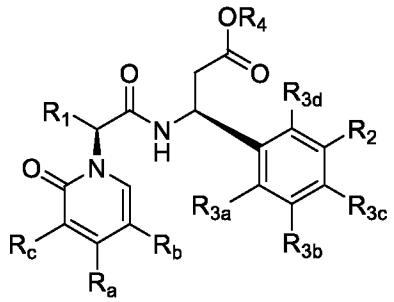
R_4 представляет собой водород;

каждый из R_{5a} и R_{5e} представляет собой метил;

R_{5b} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, метила и метокси; и

R_{5c} выбран из группы, состоящей из F, метила и циклопропила.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (Ia):



(Ia),

где

R_a выбран из группы, состоящей из водорода и метила, необязательно замещенного галогенид-ионом;

R_b представляет собой –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y представляют собой метил; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–5 членное кольцо, необязательно замещенное F или метокси;

R_c выбран из группы, состоящей из водорода и метила, необязательно замещенного галогенид-ионом;

R_1 выбран из группы, состоящей из изобутила и изопентила;

R_{3a} представляет собой F;

R_{3b} выбран из группы, состоящей из $(C_1\text{-}C_5)$-алкила, необязательно замещенного F, и $(C_3\text{-}C_6)$-циклоалкила;

R_{3c} представляет собой водород;

R_{3d} представляет собой F;

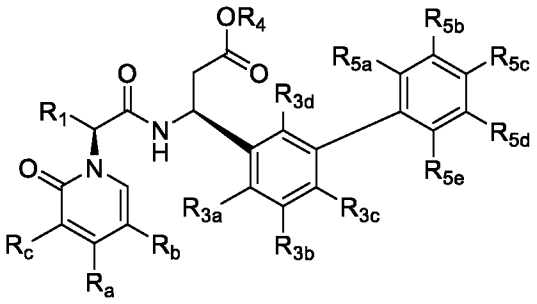
R_4 представляет собой водород;

каждый из R_{5a} и R_{5e} представляет собой метил;

R_{5b} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, метила и метокси; и

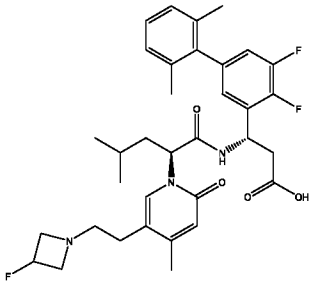
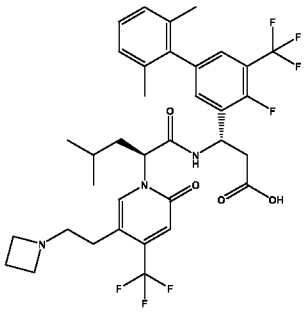
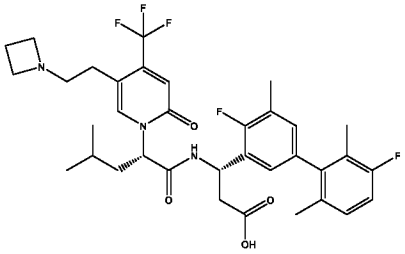
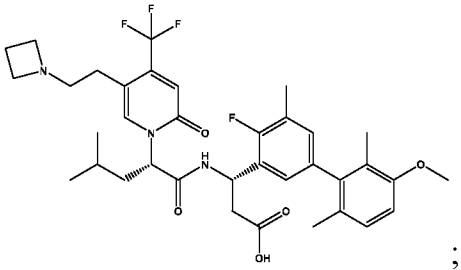
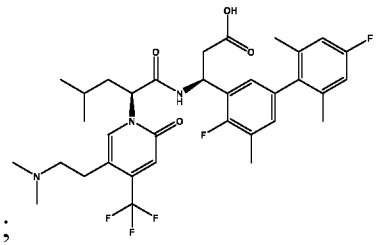
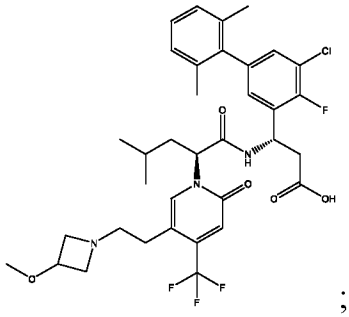
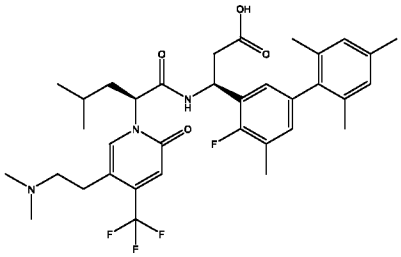
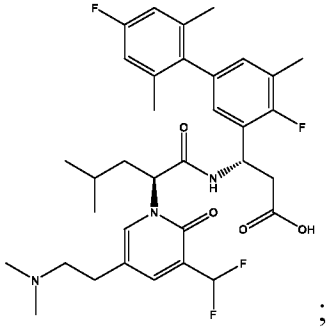
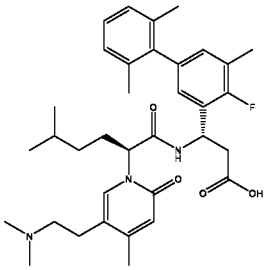
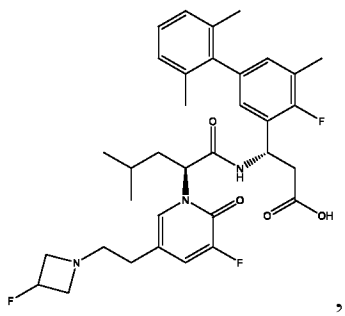
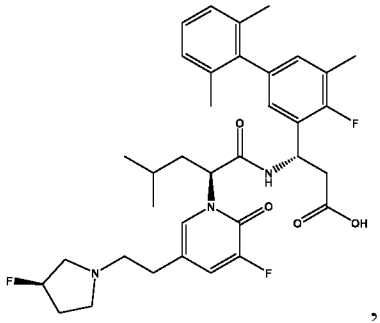
R_{5c} выбран из группы, состоящей из F, метила и циклопропила.

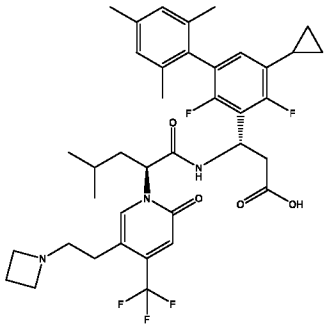
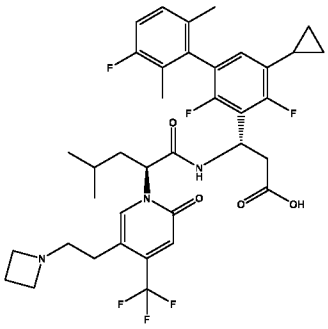
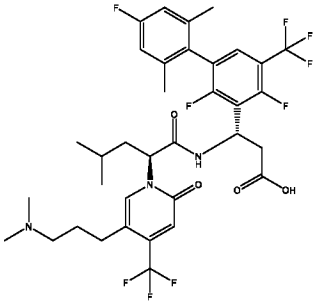
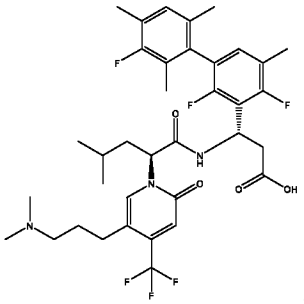
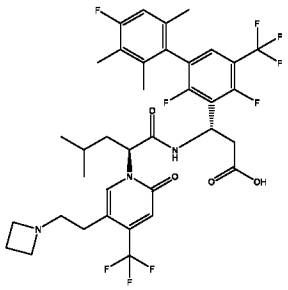
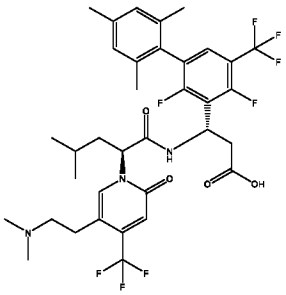
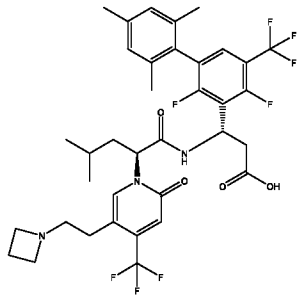
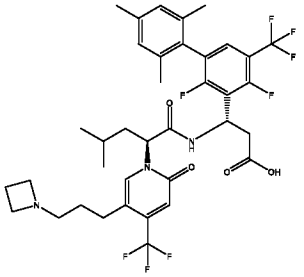
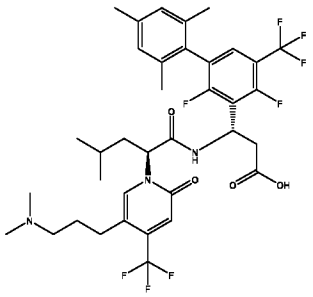
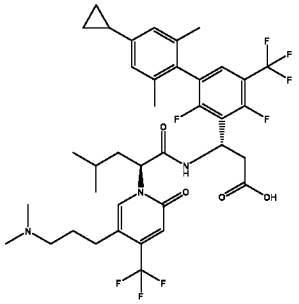
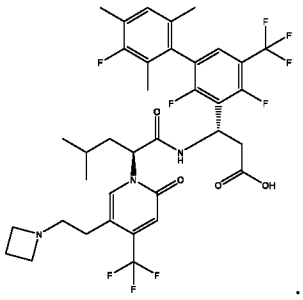
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (Ia):



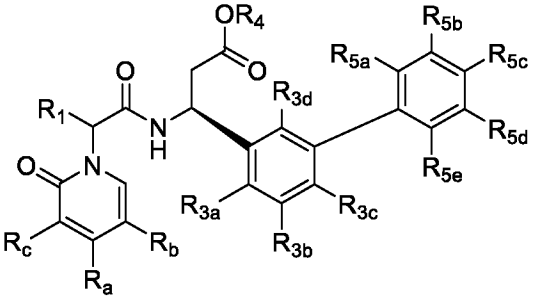
(Ia)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R_a, R_b, R_c, R_1, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e} и R_4 в формуле (Ia) независимо определен выше по отношению к формуле (I), и при условии, что соединение формулы (Ia) не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:


;

;

;

;

;

;

;

;

;

,

,

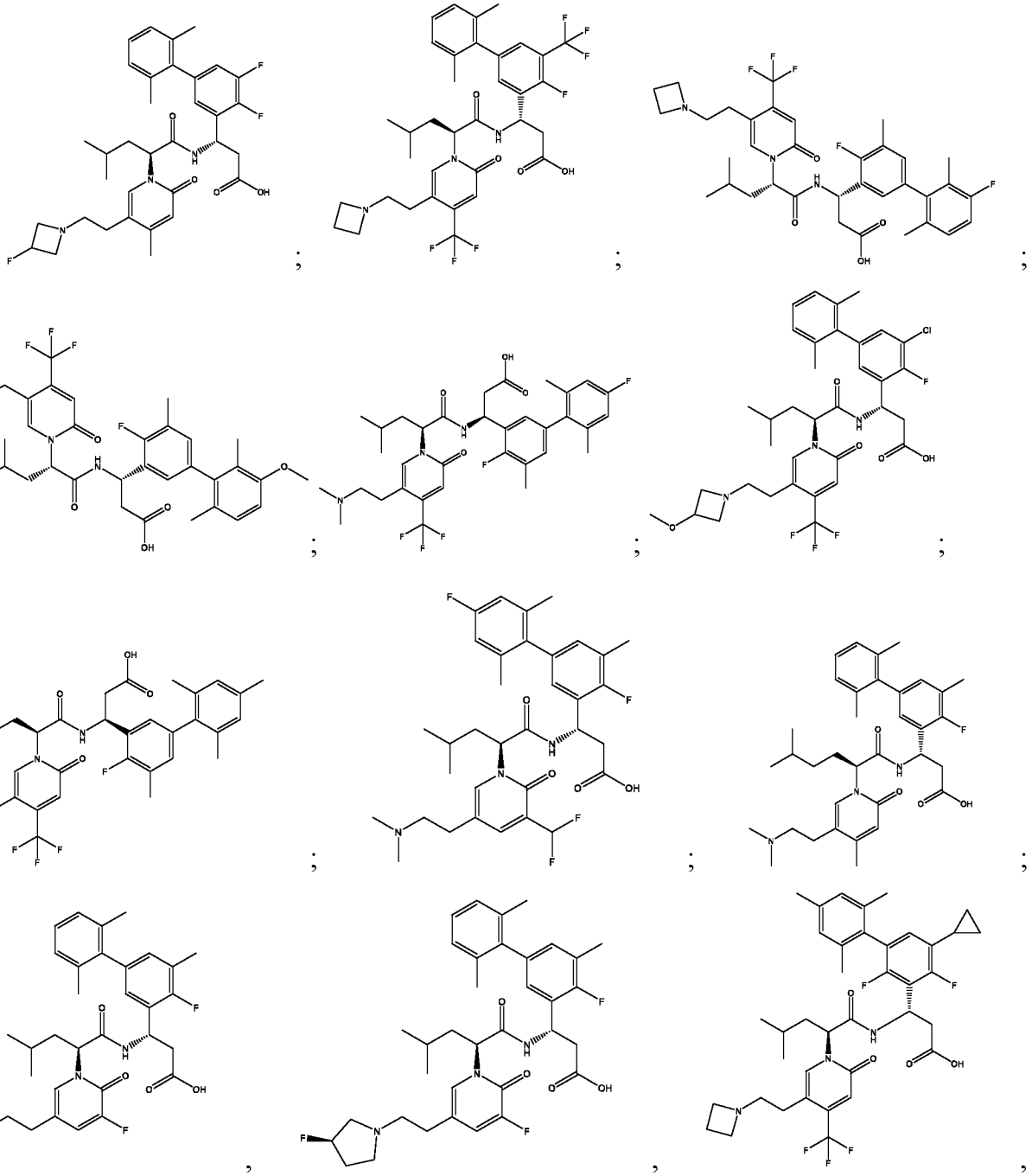

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

.

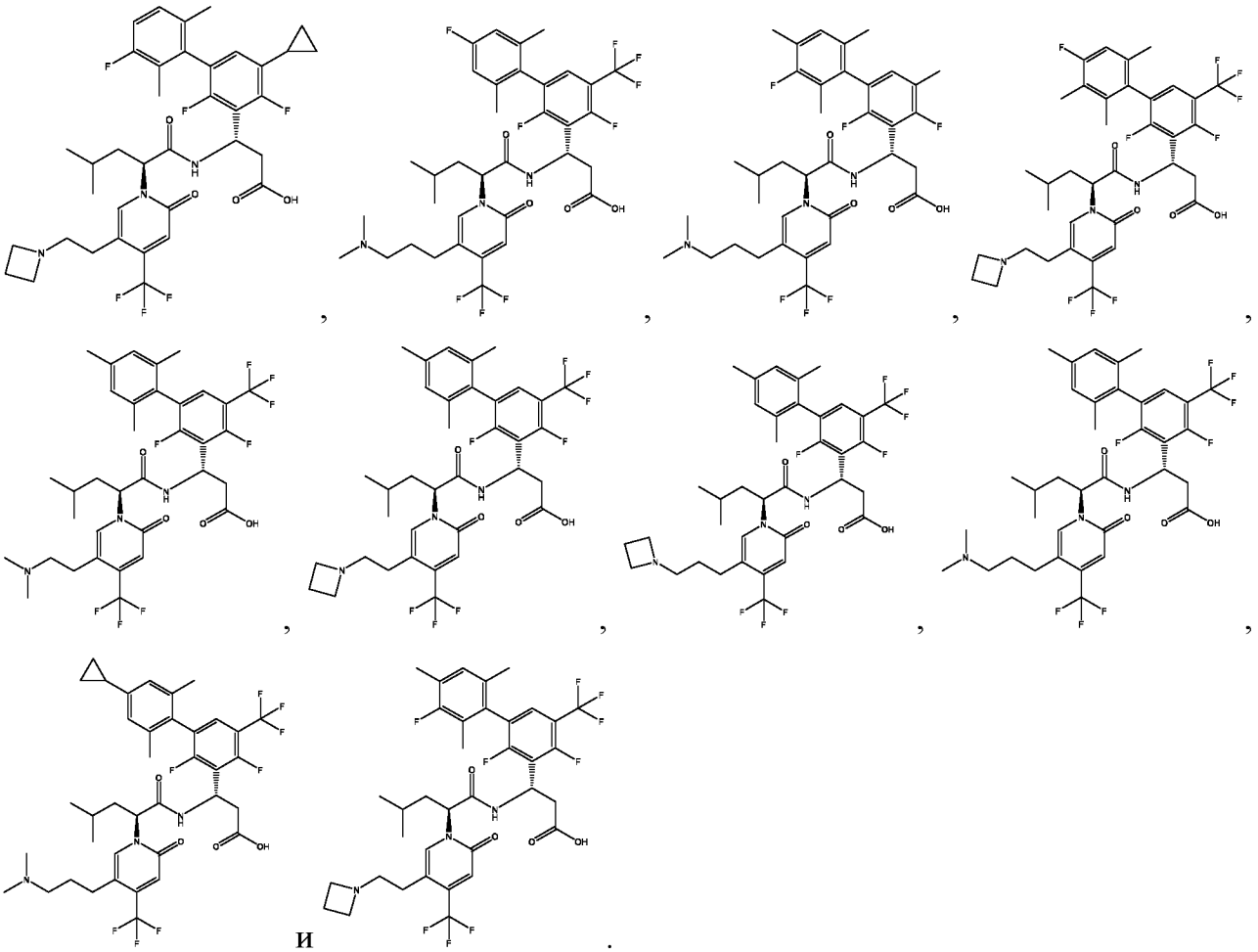
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) может представлять собой соединение формулы (Ib):



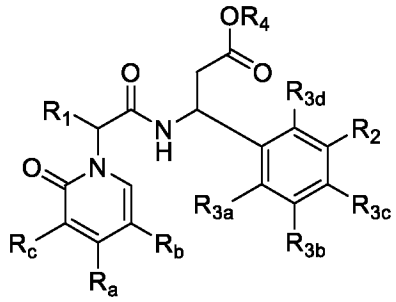
(Ib)

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R_a, R_b, R_c, R_1, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c}, R_{5d}, R_{5e} и R_4 в формуле (Ia) независимо определен выше по отношению к формуле (I), и при условии, что соединение формулы (Ia) не представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:





В некоторых вариантах осуществления соединение может представлять собой соединение формулы (I)



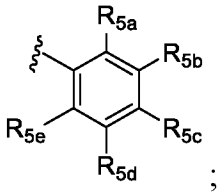
(I),

где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$ и $–(C_1\text{-}C_5)$алкилен-N-$(R_x)(R_y)$; при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой -$(C_1\text{-}C_5)$алкилен-N-$(R_x)(R_y)$;

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

R_2 представляет собой 

;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, (C_1-C_5)-алкила, (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} и R_{3d} представляют собой H;

R_4 представляет собой H;

R_{5a} и R_{5e} независимо представляют собой метил;

R_{5b} и R_{5c} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

R_{5d}представляет собой H; и

при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой соединение , выбранное из группы, состоящей из:

a. (S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

b. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

c. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

d. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

e. (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

f. (S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

g. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

h. (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

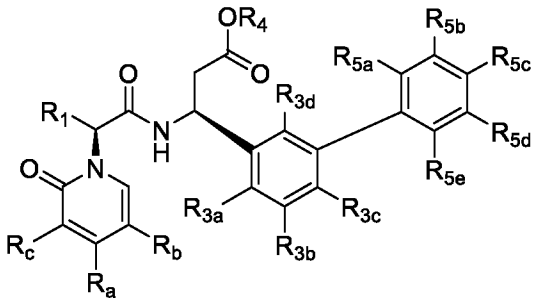
i. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

j. (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты; и

k. (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение может представлять собой соединение формулы (Ia)



(Ia),

где:

R_a представляет собой CF_3;

R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо представляют собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_c представляет собой H;

R_1 представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} представляет собой H;

R_{3d} представляет собой галогенид-ион;

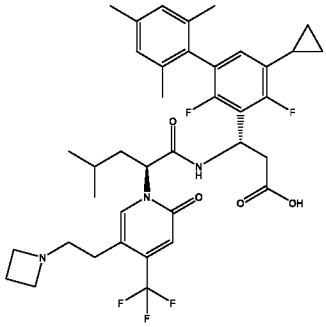
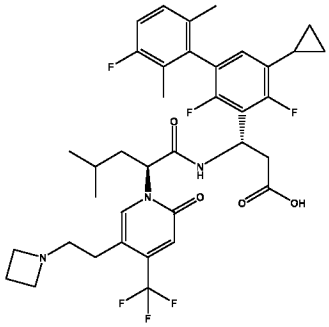
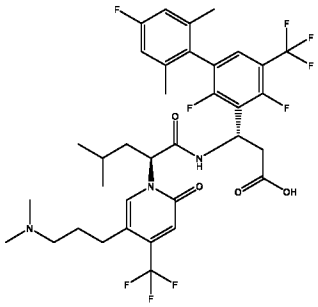
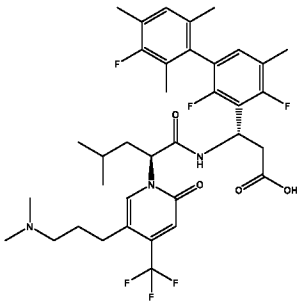
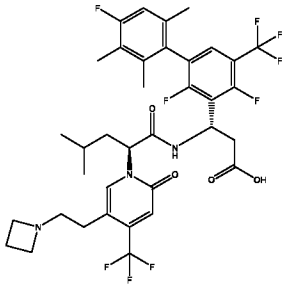
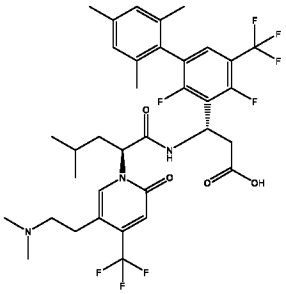
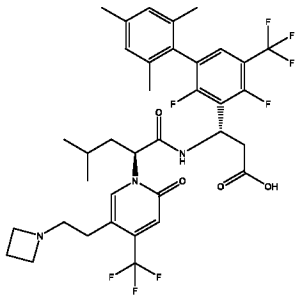
R_4 представляет собой H;

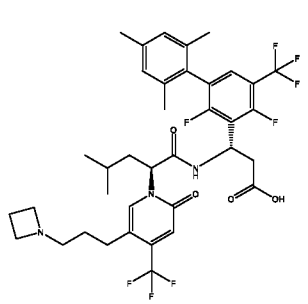
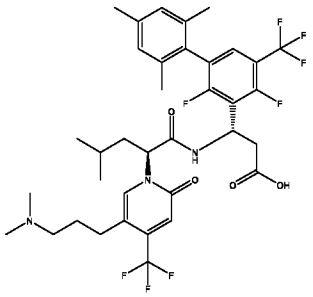
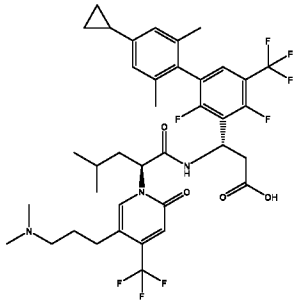
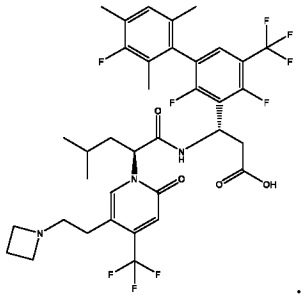
каждый из R_{5a} и R_{5e} независимо выбран из (C_1-C_5)-алкила; и

R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

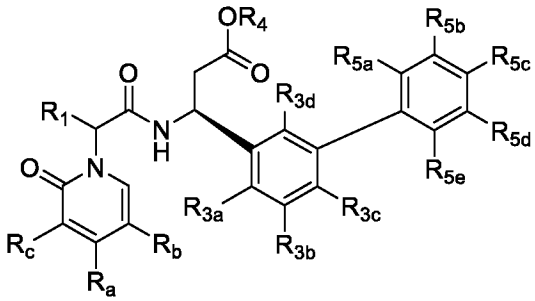
или его фармацевтически приемлемую соль;

при условии, что соединение формулы (Ia) не выбрано из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,


,

,

и

.

В некоторых вариантах осуществления соединение может представлять собой соединение формулы (Ib)



(Ib),

где:

R_a представляет собой CF_3;

R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо представляют собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_c представляет собой H;

R_1 представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} представляет собой H;

R_{3d} представляет собой галогенид-ион;

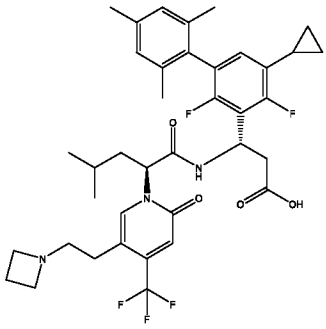
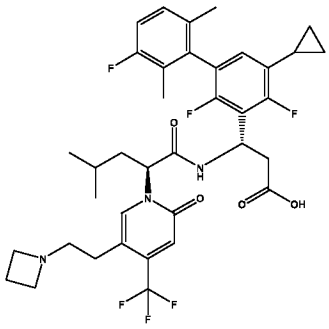
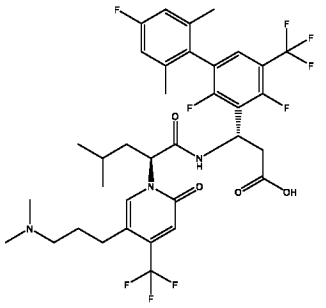
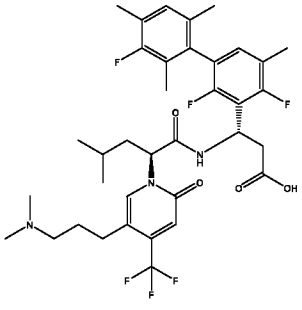
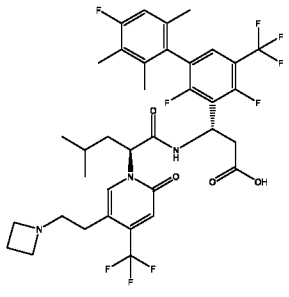
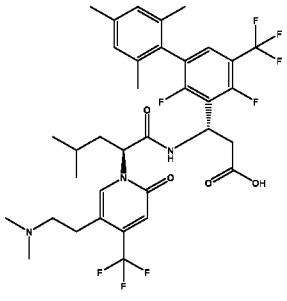
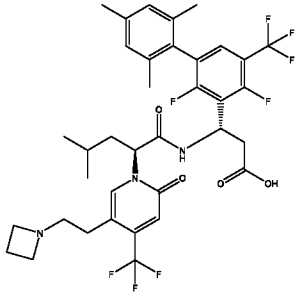
R_4 представляет собой H;

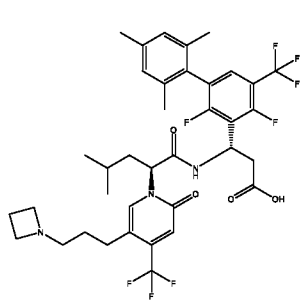
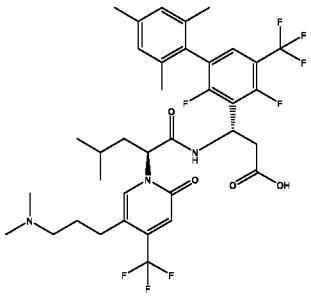
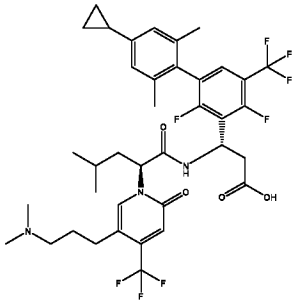
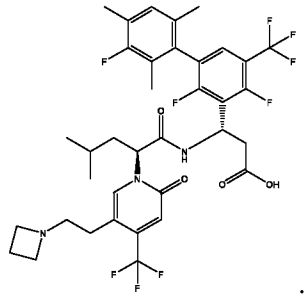
каждый из R_{5a} и R_{5e} независимо выбран из (C_1-C_5)-алкила; и

R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

или его фармацевтически приемлемую соль;

при условии, что соединение формулы (Ib) не выбрано из группы, состоящей из:


,

,

,

,

,

,

,

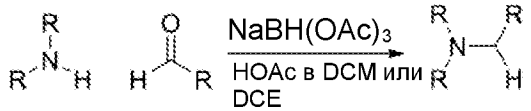

,

,

и

.

Пример 1. Общие схемы синтеза ингибиторов α4β7

Синтез β-аминокислоты

Синтез β-аминокислот может быть обеспечен с применением широко известных процедур, описанных в литературе, такой как без ограничения «Enantioselective Synthesis of β-Amino Acids», Second Edition, Editors: Eusebio Juaristi, Vadim A. Soloshonok, First published: 27 January 2005, John Wiley & Sons, Inc.; Ellman et. Al Acc. Chem. Res.2002. 35, 984-995; Franklin A. Davis and Bang-Chi Chen Chem. Soc. Rev., 1998, 27, 13-18; Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. J. Org. Chem. 2003, 68, 7122; Tang, T. P.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 2002, 67, 7819 ;and Tang, T. P.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 1999, 64, 12.

Виды восстановительного аминирования

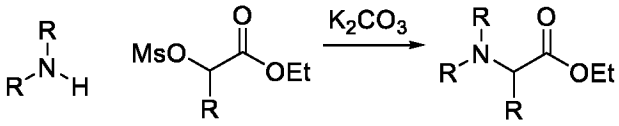


Процедура А. Смесь амина (1 экв.), альдегида (1,2 экв.) в DCM (1–2 мл/ммоль амина) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли частями $NaBH(OAc)_3$ (1,5 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого амина.

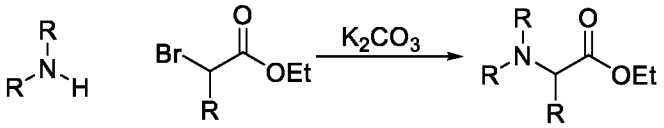
Процедура B. Смесь альдегида (1 экв.), амина (1,05–2 экв.) в DCE (3–4 мл/ммоль альдегида) перемешивали при комнатной температуре в течение 10-30 мин. Затем добавляли частями $NaBH(OAc)_3$ (3–4 экв.) и перемешивали при комнатной температуре 1–16 до полного завершения согласно LC/MS. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого амина.

Процедура C. Смесь альдегида (1 экв.), AcOH (1,2 экв.), амина (1,05–2 экв.) в DCM (2–3 мл/ммоль альдегида) и MeOH (0,5 мл/ммоль альдегида) перемешивали при комнатной температуре в течение 15–30 мин. Затем добавляли частями $NaBH(OAc)_3$ (2 экв.) и перемешивали при комнатной температуре 1–16 до полного завершения согласно LC/MS. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого амина.

Виды алкилирования

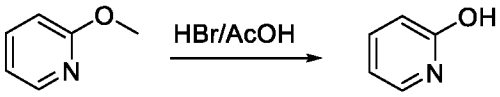


Процедура A. В раствор амина (1 экв.) в MeCN (3–4 мл/ммоль амина) добавляли мезилат (1,5 экв.) и K_2CO_3 (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой с получением алкилированного продукта.



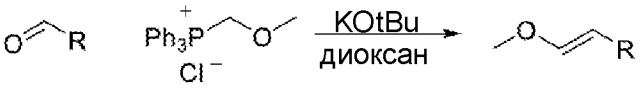
Процедура B. В раствор амина (1 экв.) в MeCN (3–4 мл/ммоль амина) добавляли алкилбромид (2 экв.) и K_2CO_3 (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой с получением алкилированного продукта.

Виды удаления защитной группы фенола



Смесь метоксипиридина (1 экв.) в 44% HBr/AcOH (10 мл/ммоль субстрата) нагревали при 55–75°C в течение 5–16 часов до полного завершения согласно LCMS. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой с получением продукта, представляющего собой фенол.

Реакции Виттига



Процедура A. Смесь (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (1,5 экв.), t-BuOK (2,5 экв.) в диоксане (2 мл/ммоль фосфониевой соли) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли альдегид (1 экв.) в THF (1 мл/ммоль альдегида). Смесь перемешивали в течение 2–16 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали (разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc; объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали) и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением продукта, представляющего собой енольный эфир.

Процедура B.Смесь (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (1,1 экв.), t-BuOK (2,5 экв.) в THF (4 мл/ммоль фосфониевой соли) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли альдегид (1 экв.) в THF (2 мл/ммоль альдегида). Смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали (разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc; объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали) и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением продукта, представляющего собой енольный эфир.

Преобразование енольного эфира в альдегид

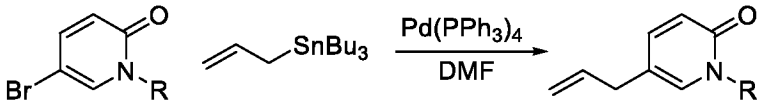


Процедура A. Енольный эфир (1 экв.) обрабатывали с помощью TFA (2 мл/ммоль) при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением необходимого альдегида.

Процедура B. Енольный эфир (1 экв.) обрабатывали с помощью HCOOH (2 мл/ммоль) при 70°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением необходимого альдегида.

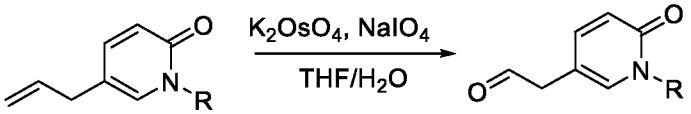
Процедура C. В раствор енольного эфира (1 экв.) в DCM (15 мл/ммоль енольного эфира) добавляли TFA (2 мл/ммоль) и воду (0,25 мл/ммоль енольного эфира). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали (гасили с помощью $NaHCO_3$, экстрагировали с помощью DCM; объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали) с получением необходимого альдегида.

Реакция Стилле



В раствор арилбромида (1 экв.) и аллилстаннана (1,2 экв.) в атмосфере N_2 в DMF (3 мл/ммоль арилбромида) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, затем разбавляли с помощью EtOAc, выливали в 20% водн. KF, и перемешивали в течение 1 ч., и экстрагировали. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали, и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта.

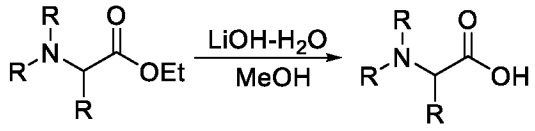
Преобразование алкена в альдегид



В раствор алкена (1 экв.) в THF/H_2O (1:1) (10 мл/ммоль алкена) при 0°C добавляли K_2OsO_4-$2H_2O$ (0,01 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин., затем добавляли по каплям $NaIO_4$ (3 экв.) в H_2O (1 мл/ммоль алкена) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали до

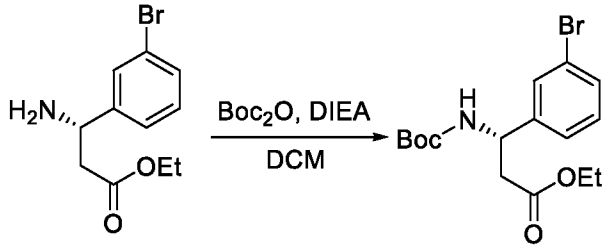
полного завершения согласно LCMS. Реакционную смесь обрабатывали (разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc; объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали) с получением необходимого альдегида.

Преобразование сложного эфира в кислоту



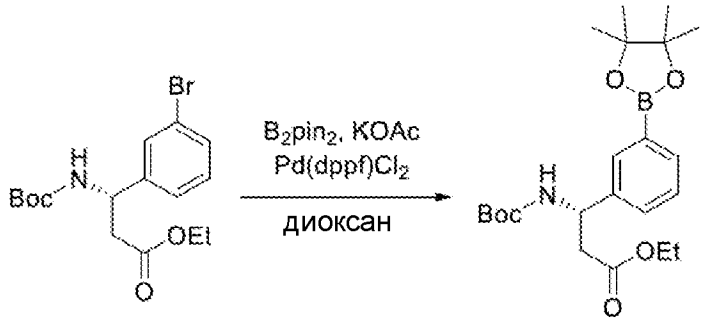
Сложный эфир (1 экв.) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (3–5 экв.) в MeOH (1–3 мл/ммоль сложного эфира) и воде (1–3 мл/ммоль сложного эфира) при комнатной температуре в течение 1–5 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH=3 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением необходимого продукта, представляющего собой карбоновую кислоту.

Защита амина



Смесь амина (1 экв.), DIEA (3 экв.) и Boc_2O (2 экв.) перемешивали в DCM (5 мл/ммоль амина) при комнатной температуре в течение 16 ч. до полного завершения согласно LCMS. Реакционную смесь обрабатывали (промывали с помощью 0,5 н. HCl, насыщ. раствора $NaHCO_3$, солевого раствора, экстрагировали с помощью DCM; объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали) и очищали посредством хроматографии на силикагеле.

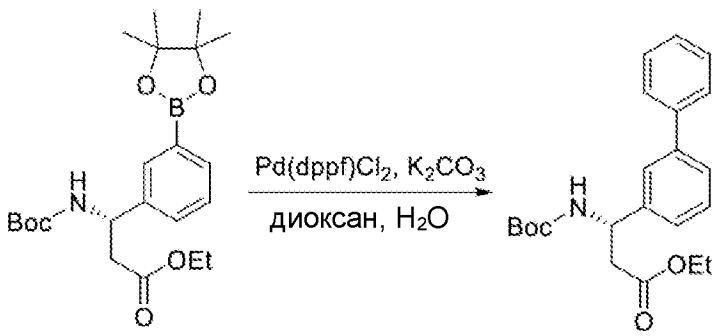
Получение арилборана



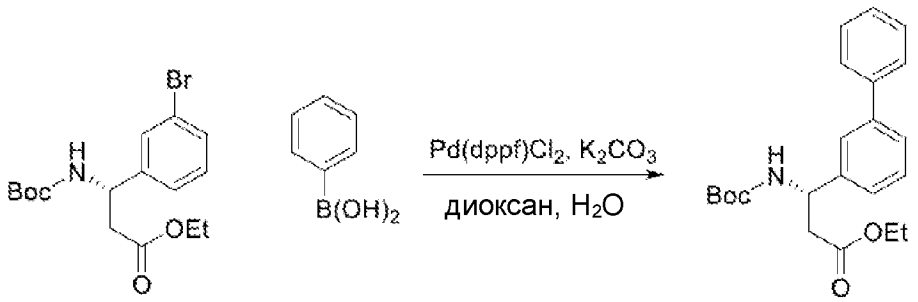
Смесь арилбромида (1 экв.), B_2pin_2 (1,2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,05 экв.) и KOAc (3 экв.) в диоксане (10 мл/ммоль арилбромида) перемешивали при 110°C в течение 2–5 ч. в атмосфере N_2 до полного завершения согласно LCMS. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали in vacuo и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого арилборана.

Сочетание Сузуки

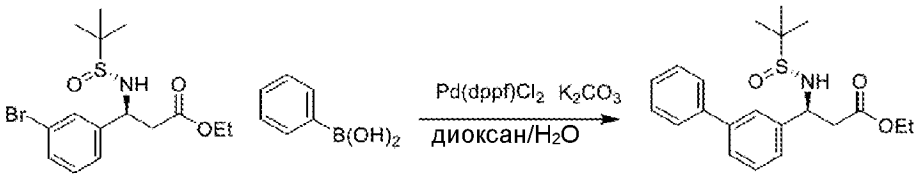
«Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds» N. Miyaura; A. Suzuki *Chem. Rev.* 1995, 957, 2457-2483.



Процедура A. В раствор арилборана (1 экв.) в диоксане (10 мл/ммоль арилборана) добавляли арилбромид (1,2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 экв.), K_2CO_3 (2 экв.) и воду (2 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. в атмосфере N_2. Реакционную смесь обрабатывали (промывали солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc; объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали) и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта, представляющего собой биарил.

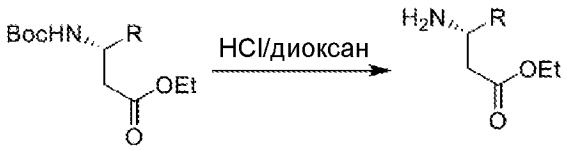


Процедура B.В раствор арилбромида (1 экв.) и арилборана (1,1 экв.) в диоксане (10 мл/ммоль арилбромида) добавляли K_2CO_3 (2 экв.) в воде (2 мл/ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. в атмосфере N_2. Реакционную смесь обрабатывали (промывали солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc; объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали) и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта, представляющего собой биарил.



Процедура C. Смесь арилбромида (1 экв.), арилборана (2,0 экв.), K_2CO_3 (3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,05 экв.) в диоксане (10 мл/ммоль арилбромида) и воде (1 мл/ммоль) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. в атмосфере N_2 до полного завершения согласно LCMS. Реакционную смесь обрабатывали (промывали солевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc; объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали) и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта, представляющего собой биарил.

Удаление защитной Boc-группы



В Boc-защищенный амин (1 экв.) в DCM (4 мл/ммоль амина) добавляли 4 M HCl-диоксан (12 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1–2 ч. до полного завершения согласно LCMS. Реакционную смесь концентрировали in vacuo с

получением необходимого амина.

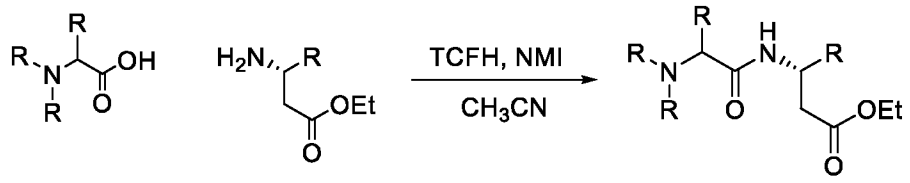
Удаление защитной трет-бутилсульфинильной группы



В раствор трет-бутилсульфиниламина (1 экв.) в DCM (0,5 мл/ммоль амина) добавляли 4 M HCl-диоксан (1,7 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5–1 ч. до полного завершения согласно LCMS. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной HPLC с получением необходимого амина.

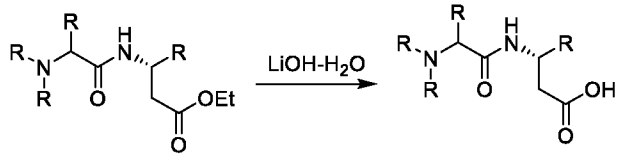
Образование амидной связи

«Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup» A. El-Faham, F. Albericio *Chem. Rev*. 2011, 111, 11, 6557-6602; «Amide bond formation and peptide coupling» C. A. G. N. Montalbetti; V. Falque *Tetrahedron* 2005, 61, 10827-10852.



Смесь амина (1 экв.), карбоновой кислоты (1 экв.), TCFH (2 экв.) и NMI (4 экв.) в CH_3CN (10 мл/ммоль амина) перемешивали при комнатной температуре в течение 1–2 ч. до полного завершения согласно LCMS. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением необходимого продукта, представляющего собой амид.

Сложноэфирный гидролиз



Сложный эфир (1 экв.) обрабатывали с помощью $LiOH\text{-}H_2O$ (3–5 экв.) в MeOH (1–3 мл/ммоль сложного эфира) и воде (1–3 мл/ммоль сложного эфира) при комнатной температуре в течение 1–5 ч. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl до

pH=4–5 и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC с получением необходимого продукта, представляющего собой карбоновую кислоту.

Аналитические методы

Аналитические методы LCMS

Конечные соединения анализировали с применением условий LC/MS, с контролем УФ-детектором при 214 нм и 254 нм и сканированием с помощью масс-спектрометрии 110-800 а.е.м. в режиме положительной ионизации электрораспылением.

LC/MS A**:** колонка: XBridge C18, 4,6 X 50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A вода (10 мМ гидрокарбоната аммония), B CH_3CN; градиент: 5%–95% B за 1,4 мин, затем удержание 1,6 мин; скорость потока: 1,8 мл/мин; температура печи 50°C.

LC/MS B**:** колонка: SunFire C18, 4,6 X 50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A вода (0,01% TFA), B CH_3CN; градиент: 5%–95% B за 1,5 мин, затем удержание 1,5 мин; скорость потока: 2,0 мл/мин; температура печи 50°C.

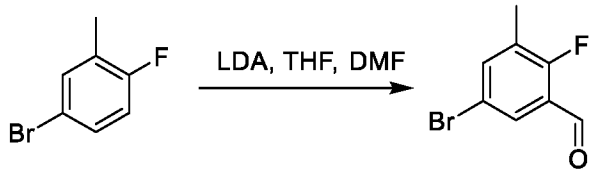
LC/MS C: колонка: XBridge C18, 4,6 X 50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A вода (10 мМ гидрокарбоната аммония), B CH3CN; градиент: 5%–95% B за 1,5 мин, затем удержание 1,5 мин; скорость потока: 1,8 мл/мин; температура печи 50°C.

LC/MS D**:** колонка: Poroshell 120 EC-C138, 4,6 X 30 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза: A вода (0,01% TFA), B CH_3CN (0,01% TFA); градиент: 5%–95% B за 1,2 мин, затем удержание 1,8 мин; скорость потока: 2,2 мл/мин; температура печи 50°C.

Пример 2A. Получение промежуточных соединений

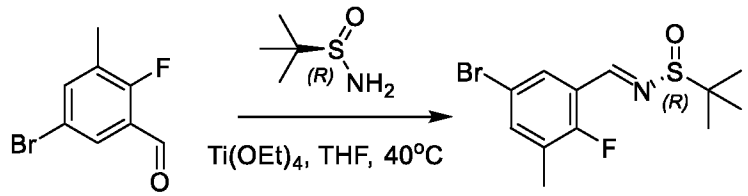
Получение этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропаноата

Стадия 1. 5-Бром-2-фтор-3-метилбензальдегид



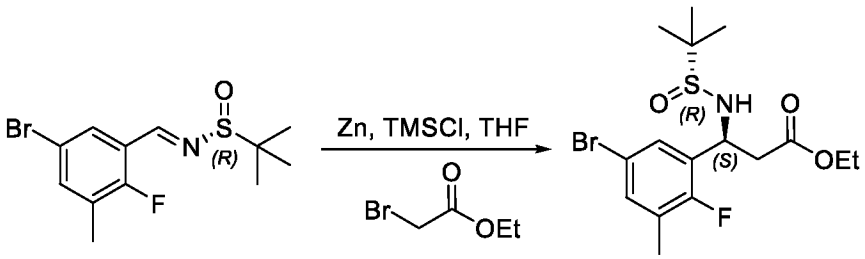
В смесь 4-бром-1-фтор-2-метилбензола (10,0 г, 52,9 ммоль, 1,0 *экв.*) в безводном THF (100,0 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям диизопропиламид лития (2,0 M, 39,7 мл, 79,4 ммоль, 1,5 *экв.*) в течение периода 10 мин. и перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Добавляли по каплям DMF (15,0 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (водн.) (100 мл) при 0°C, экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo.* Полученный остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 9:1) с получением 5-бром-2-фтор-3-метилбензальдегида в виде белого твердого вещества (8,0 г). Выход 70% (ESI 218,9 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (*R*, *E*)-*N*-(5-Бром-2-фтор-3-метилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



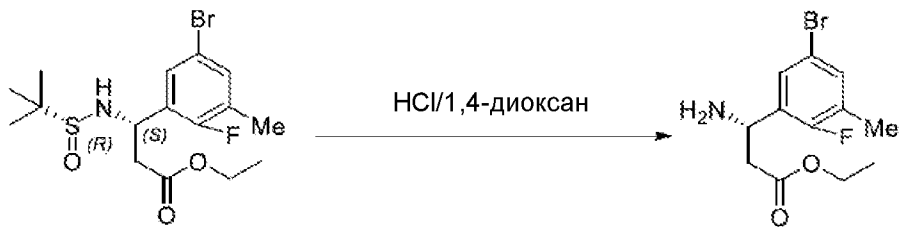
В смесь 5-бром-2-фтор-3-метилбензальдегида (8,0 г, 36,9 ммоль, 1,00 *экв.*) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,4 г, 44,3 ммоль, 1,2 *экв.*) в безводном THF (80 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли по каплям $Ti(OEt)_4$ (12,6 г, 55,4 ммоль, 1,50 *экв.*) с поддерживаемой температурой ниже 30 °C. Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Добавляли в смесь воду (80 мл) и EtOAc (80 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат разделяли. Органический слой промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (*R*, *E*)-*N*-(5-бром-2-фтор-3-метилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого твердого вещества (12,0 г, неочищенное), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 100% (ESI 320,0 $[M+H]^+$).

Стадия 3. Этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноат



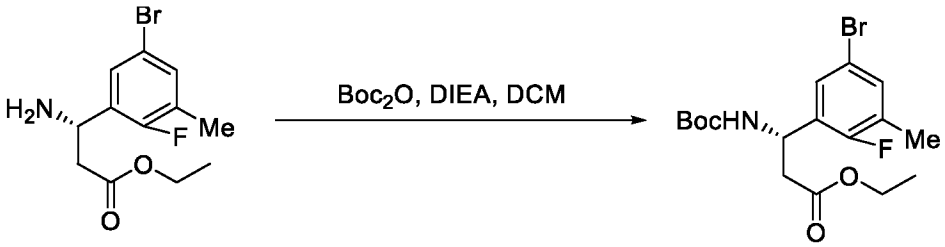
В смесь Zn (12,2 г, 187,5 ммоль, 5,0 *экв.*) в безводном THF (200 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли по каплям хлортриметилсилан (0,8 г, 7,5 ммоль, 0,2 *экв.*). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа в атмосфере азота и охлаждали до 20–30°C. Добавляли по каплям этил-2-бромацетат (1,57 г, 9,4 ммоль, 0,25 *экв.*) при 20–30°C. Когда реакционная смесь начинала становиться экзотермической, добавляли по каплям остаток этил-2-бромацетата (14,4 г, 86,3 ммоль, 2,3 *экв.*), при этом в ходе добавления температуру реакционной смеси поддерживали на уровне 50–60°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли по каплям (*R*, *E*)-*N*-(5-бром-2-фтор-3-метилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (12,0 г, 37,5 ммоль) в безводном THF (30 мл) и перемешивали при 25°C в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. В смесь добавляли MTBE (150 мл) и раствор лимонной кислоты (3 г) в воде (100 мл). Смесь разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью MTBE (150 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:1) с получением этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата (9,0 г). Выход 59% (ESI 408,0 $[M+H]^+$).

Стадия 4. Этил-(*S*)-3-амино-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)пропаноат



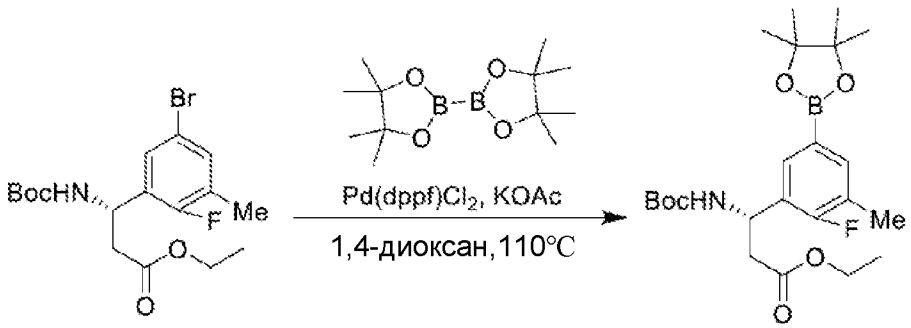
В раствор этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата (8,0 г, 19,6 ммоль, 1,00 *экв.*) в DCM (20 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 20 мл, 80,0 ммоль, 4,08 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта этил-(*S*)-3-амино-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)пропаноата в виде желтого масла (8,0 г), применяемого на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 100% (ESI 304,2 $[M+H]^+$).

Стадия 5. Этил-(*S*)-этил-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пропаноат



В раствор этил-(S)-3-амино-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)пропаноата (8,0 г, 19,6 ммоль, 1,00 *экв.*) в DCM (100 мл) добавляли DIEA (7,6 г, 59,0 ммоль, 3,00 *экв.*) и Boc_2O (8,6 г, 39,2 ммоль, 2,00 *экв.*). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и промывали с помощью 0,5 н. HCl (50 мл x 3), насыщенного раствора $NaHCO_3$ (50 мл) и солевого раствора (50 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo.*Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:1) с получением этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропаноата в виде коричневого масла (6,0 г). Выход 75% (ESI 404,1 $(M+H)^+$).

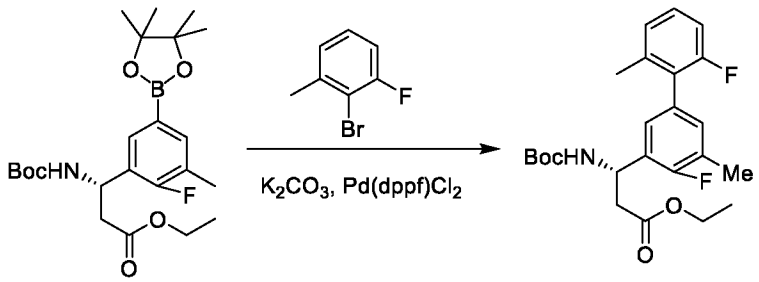
Получение этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата



Смесь этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (1,0 г, 2,48 ммоль, 1,0 *экв.*), бис(пинаколато)дибора (756,28 мг, 2,98 ммоль, 1,2 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (90,65 мг, 0,13 ммоль, 0,05 *экв.*) и KOAc (729,12 мг, 7,44 ммоль, 3,0 *экв.*) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 2:1) с получением (*S*)-этил-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата в виде бесцветного масла (1,0 г). Выход 89% (ESI 452,2 $(M+H)^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(2',4-дифтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

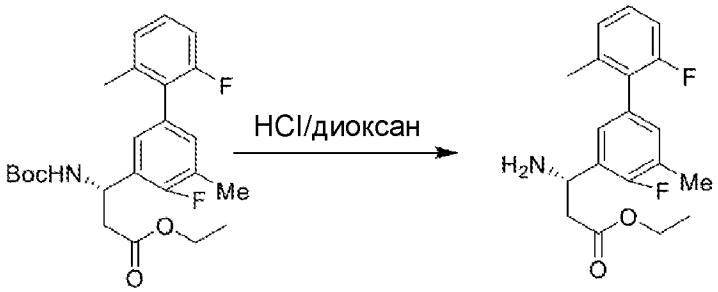
Стадия 1. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2',4-дифтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В раствор этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (300 мг, 0,66 ммоль, 1,0 *экв.*) в диоксане (5 мл) добавляли 2-бром-1-фтор-3-метилбензол (150 мг, 0,79 ммоль, 1,2 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (48 мг, 0,066 ммоль, 0,1 *экв.*), K_2CO_3 (182 мг, 1,32 ммоль, 2,0 *экв.*) и воду (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов в

атмосфере азота. Добавляли воду (10 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 8:1) с получением этил-(*S*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2',4-дифтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (210 мг). Выход 73% (ESI 334,1 $[M+H-100]^+$).

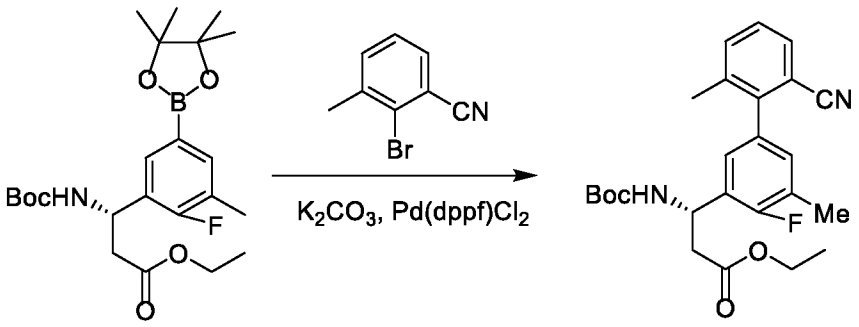
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(2',4-дифтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



К перемешиваемому раствору этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2',4-дифтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (210 мг, 0,48 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (2 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 3,0 мл, 6,0 ммоль, 12,5 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(2',4-дифтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (160 мг). Выход 99% (ESI 334,1 $[M+H]^+$).

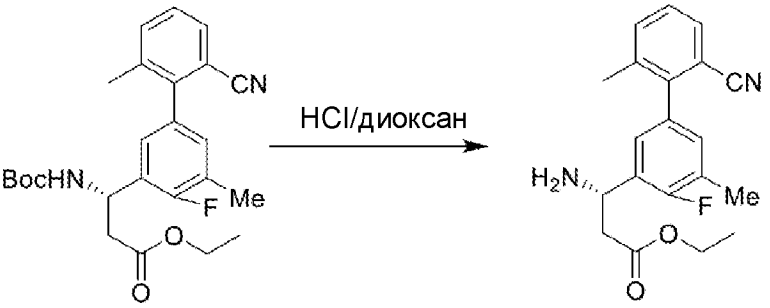
Получение этил-(S)-3-амино-3-(2'-циано-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида

Стадия 1. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-циано-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В раствор этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (350 мг, 0,77 ммоль, 1,0 *экв.*) в диоксане (10 мл) добавляли 2-бром-3-метилбензонитрил (226 мг, 1,16 ммоль, 1,5 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (56 мг, 0,077 ммоль), K_2CO_3 (193 мг, 1,4 ммоль, 1,8 *экв.*) и воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-циано-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (260 мг). Выход 76% (ESI 341,1 $[M+H-100]^+$).

Стадия 2. Этил-(S)-3-амино-3-(2'-циано-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорид

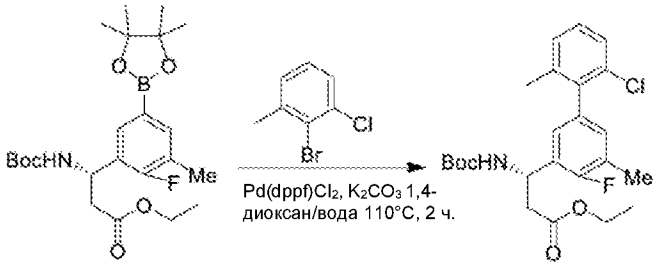


К перемешиваемому раствору этил-(S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-циано-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (230 мг, 0,52 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (2 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 2,0 мл, 4,0 ммоль, 7,7 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(*S*)-3-амино-

3-(2'-циано-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида в виде желтого масла (180 мг). Выход 91% (ESI 341,1 $[M+H]^+$).

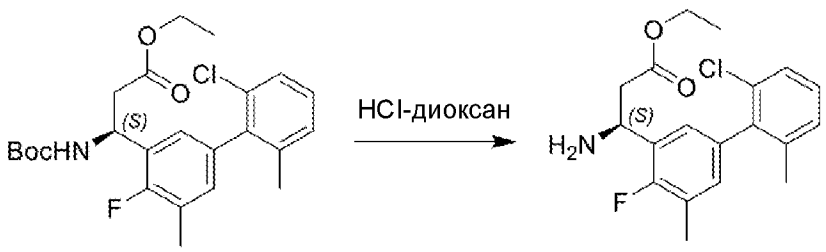
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(2'-хлор-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-хлор-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (1,0 г, 2,22 ммоль, 1,00 *экв.*), 2-бром-1-хлор-3-метилбензола (543 мг, 2,66 ммоль, 1,20 *экв.*), K_2CO_3 (613 мг, 4,44 ммоль, 2,0 *экв.*) и $Pd(dppf)Cl_2$ (81 мг, 0,11 ммоль, 0,05 *экв.*) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (30 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 2:1) с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-хлор-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (800 мг). Выход 80% (ESI 450,18 $[M+H]^+$).

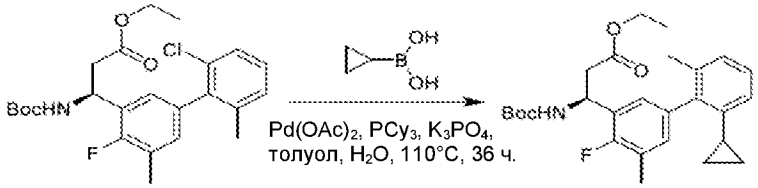
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(2'-хлор-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-хлор-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (300 мг, 0,67 ммоль, 1,00 *экв.*) в DCM (9 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 9,0 мл, 36,0 ммоль, 53,73 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(2'-хлор-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (200 мг), применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. Выход 86% (ESI 350,1[M+H]$^+$).

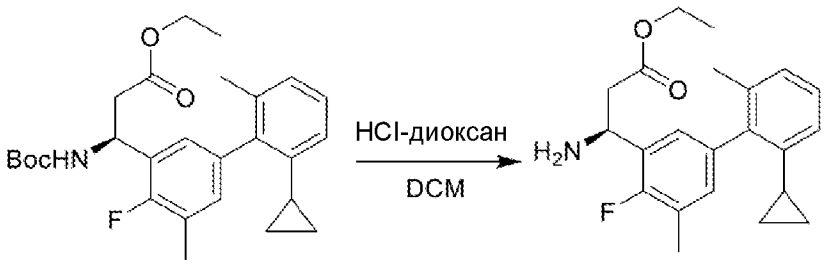
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(2'-циклопропил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-циклопропил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-хлор-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (500 мг, 1,12 ммоль, 1,00 *экв.*), циклопропилбороновой кислоты (116 мг, 1,35 ммоль, 1,20 *экв.*), K_3PO_4 (475 мг, 2,24 ммоль, 2,00 *экв.*), PCy_3 (31 мг, 0,11 ммоль, 0,10 *экв.*) и $Pd(OAc)_2$ (11 мг, 0,11 ммоль, 0,10 *экв.*) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 110°C в течение 36 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (30 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 2:1) с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-циклопропил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (400 мг). Выход 79% (ESI 456,2 [M+H]$^+$).

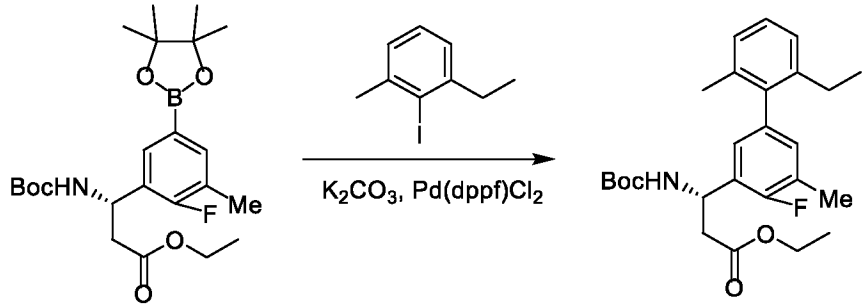
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(2'-циклопропил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-циклопропил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (400 мг, 0,88 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (9 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 9,0 мл, 36,0 ммоль, 40,9 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(2'-циклопропил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (300 мг), применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. Выход 96% (ESI 356,2 $[M+H]^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида

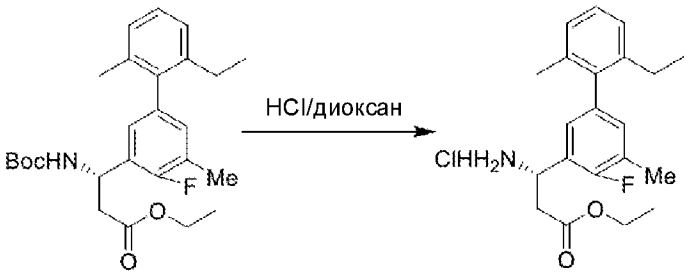
Стадия 1. Этил-(*S*)-3-амино-3-(2'-этил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорид



В раствор этил-(S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (350 мг, 0,77 ммоль, 1,0 *экв.*) в диоксане (10 мл) добавляли 1-этил-2-йод-3-метилбензол (286 мг, 1,16 ммоль, 1,5 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (56 мг, 0,077 ммоль, 0,1 *экв.*), K_2CO_3 (193 мг, 1,4 ммоль, 1,8 *экв.*) и воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (10 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток

очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-этил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (240 мг). Выход 70% (ESI 344,2 $[M+H-100]^+$).

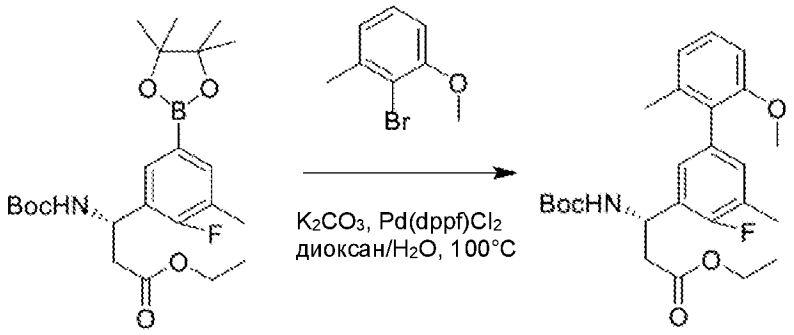
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(2'-этил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорид



К перемешиваемому раствору этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-этил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (210 мг, 0,47 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (2 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 3,0 мл, 6,0 ммоль, 12,8 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(S)-3-амино-3-(2'-этил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида в виде бесцветного масла (170 мг). Выход 94% (ESI 344,1 $[M+H]^+$).

Получение (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2'-метокси-5,6'-диметилбифенил-3-ил)пропаноата

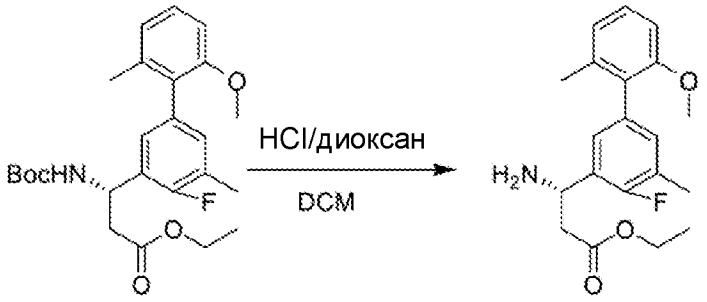
Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь (S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (1 г, 2,22 ммоль, 1,0 *экв.*), 2-

бром-1-метокси-3-метилбензола (666 мг, 3,33 ммоль, 1,5 *экв.*), K_2CO_3 (919 мг, 6,66 ммоль, 3,0 *экв.*) и $Pd(dppf)Cl_2$ (162 мг, 0,222 ммоль, 0,1 *экв.*) в диоксане (15 мл) и H_2O (1,5 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 3 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 2:1) с получением (S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фтор-2'-метокси-5,6'-диметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (0,96 г). Выход 97% (ESI 346,1 $[M+H]^+$).

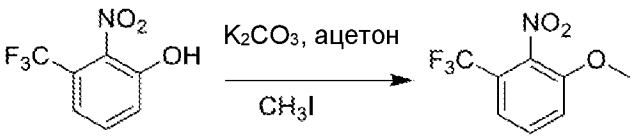
Стадия 2. (S)-Этил-3-амино-3-(4-фтор-2'-метокси-5,6'-диметилбифенил-3-ил)пропаноат



К перемешиваемому раствору (S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фтор-2'-метокси-5,6'-диметилбифенил-3-ил)пропаноата (0,96 г, 2,15 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (7 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 2,15 мл, 4 *экв.*) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2'-метокси-5,6'-диметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (0,6 г). Выход 81% (ESI 346,1 $[M+H]^+$).

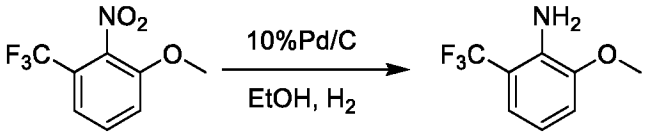
Получение (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2'-метокси-5-метил-6'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата

Стадия 1. 1-Метокси-2-нитро-3-(трифторметил)бензол



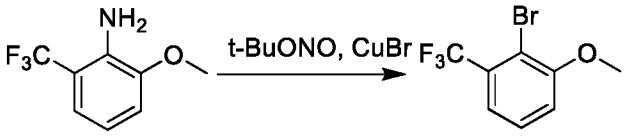
В смесь 2-нитро-3-(трифторметил)фенола (1,5 г, 7,25 ммоль, 1,0 *экв.*) в ацетоне (20 мл) добавляли K_2CO_3 (3 г, 21,75 ммоль, 3 *экв.*) и CH_3I (5,15 г, 36,25 ммоль, 5 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 2:1) с получением 1-метокси-2-нитро-3-(трифторметил)бензола в виде белого твердого вещества (1,3 г). Выход 81%.

Стадия 2. 2-Метокси-6-(трифторметил)анилин



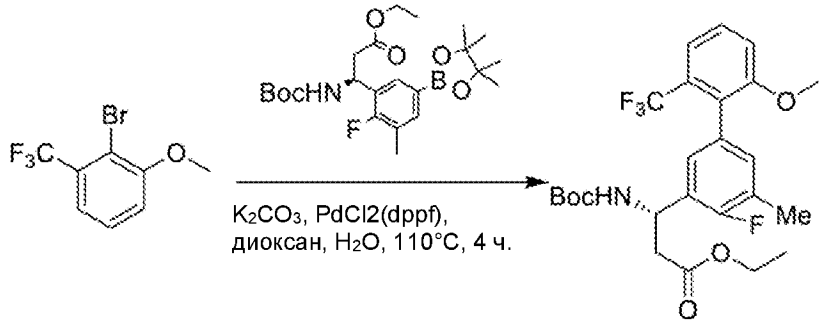
В смесь 1-метокси-2-нитро-3-(трифторметил)бензола (1,3 г, 5,88 ммоль, 1,0 *экв.*) в EtOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (700 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере H_2 (2 л, 1 атм.). LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 2-метокси-6-(трифторметил)анилина в виде белого твердого вещества (0,75 г). Выход 67% (ESI 192,1 $[M+H]^+$).

Стадия 3. 2-Бром-1-метокси-3-(трифторметил)бензол



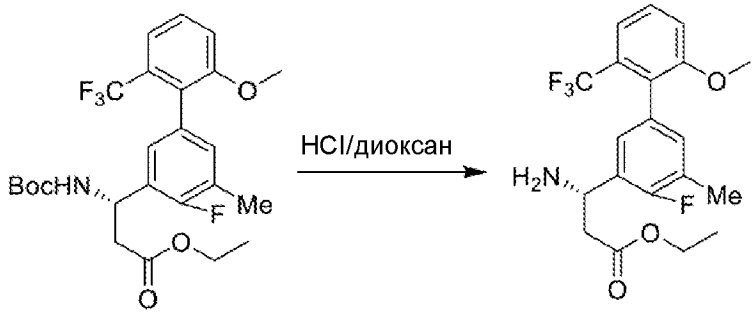
В смесь 2-метокси-6-(трифторметил)анилина (700 мг, 3,66 ммоль, 1,0 *экв.*) в MeCN (15 мл) добавляли t-BuONO (565 мг, 5,49 ммоль, 1,5 *экв.*) и CuBr (628 мг, 4,39 ммоль, 1,2 *экв.*). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением 2-бром-1-метокси-3-(трифторметил)бензола в виде бесцветного масла (400 мг). Выход 43%.

Стадия 4. (S)-Этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фтор-2'-метокси-5-метил-6'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-бром-1-метокси-3-(трифторметил)бензола (400 мг, 1,57 ммоль, 1,00 *экв.*), (S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (708 мг, 1,57 ммоль, 1,0 *экв.*), K_2CO_3(650 мг, 4,71 ммоль, 3,0 *экв.*) и $Pd(dppf)Cl_2$ (115 мг, 0,157 ммоль, 0,1 *экв.*) в диоксане (8 мл) и H_2O (0,8 мл) перемешивали при 110°C в течение 4 часов в атмосфере азота. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением (S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фтор-2'-метокси-5-метил-6'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (400 мг) в виде бесцветного масла. Выход 51% (ESI 400,1 $[M\text{-Boc}]^+$).

Стадия 5. (S)-Этил-3-амино-3-(4-фтор-2'-метокси-5-метил-6'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат

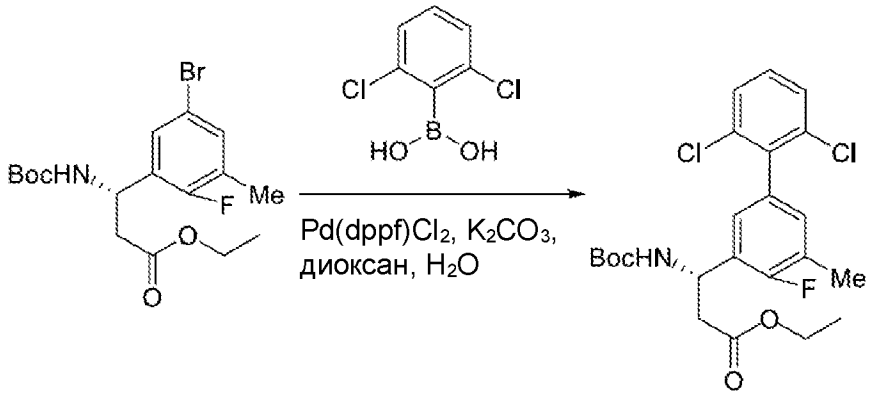


К перемешиваемому раствору (S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фтор-2'-метокси-5-метил-6'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (400 мг, 0,8

ммоль, 1,00 *экв.*) в DCM (6 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 0,8 мл, 3,2 ммоль, 4 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2'-метокси-5-метил-6'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (280 мг) в виде бесцветного масла. Выход 87% (ESI 400,1 $[M+H]^+$).

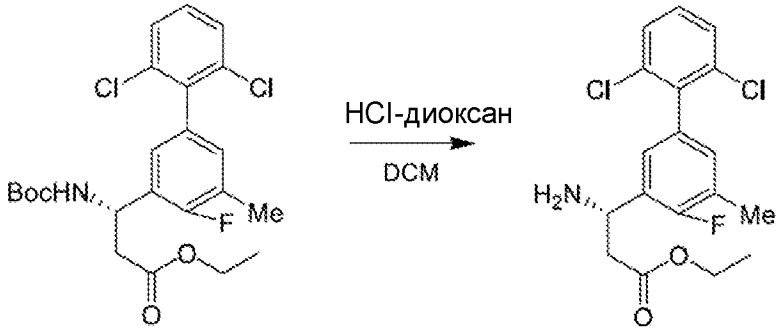
Получение (S)-этил-3-амино-3-(2',6'-дихлор-4-фтор-5-метилбифенил-3-ил)пропаноата

Стадия 1. (S)-Этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2',6'-дихлор-4-фтор-5-метилбифенил-3-ил)пропаноат



В смесь метил-(S)-этил-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноата (0,5 г, 1,29 ммоль, 1 *экв.*) и 2,6-дихлорфенилбороновой кислоты (0,26 г, 1,36 ммоль, 1,1 *экв.*) в диоксане (10 мл) добавляли раствор K_2CO_3 (0,34 г, 2,48 ммоль, 2 *экв.*) в H_2O (2 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (90 мг, 0,124 ммоль, 0,1 *экв.*). Смесь нагревали до 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением (S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2',6'-дихлор-4-фтор-5-метилбифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (0,550 г). Выход 94% (ESI 470,4 $[M+H]^+$).

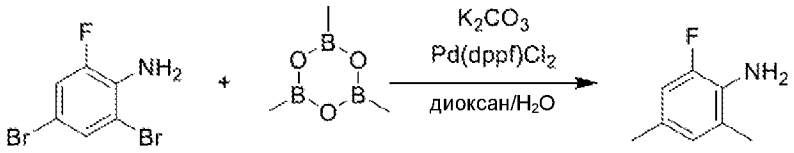
Стадия 2. (S)-Метил-3-амино-3-(2',6'-дихлор-4-фтор-5-метилбифенил-3-ил)пропаноат



В смесь метил-(S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2',6'-дихлор-4-фтор-5-метилбифенил-3-ил)пропаноата (0,55 г, 1,21 ммоль, 1 *экв.*) в DCM (6 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 3 мл, 12 ммоль, 10 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (S)-этил-3-амино-3-(2',6'-дихлор-4-фтор-5-метилбифенил-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (0,42 г), применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. Выход 98% (ESI 370,3 $[M+H]^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(2',4-дифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

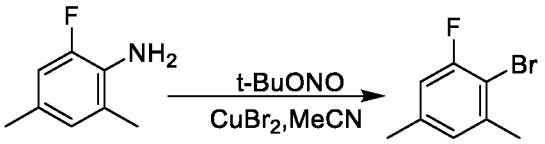
Стадия 1. 2-Фтор-4,6-диметиланилин



Смесь 2,4-дибром-6-фторанилина (5,0 г, 18,59 ммоль, 1,0 *экв.*), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (3,5 M в THF, 21,2 мл, 74,36 ммоль, 4,0 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (680 мг, 0,93 ммоль, 0,05 *экв.*) и K_2CO_3 (7,71 г, 55,78 ммоль, 3,0 *экв.*) в диоксане (60 мл) и H_2O (8 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (30 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (35 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с

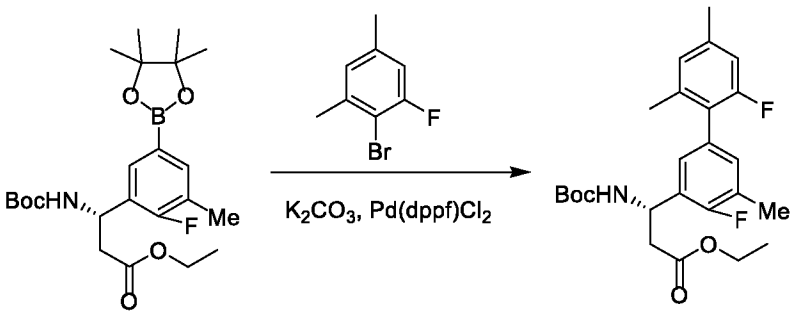
силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 20:1) с получением 2-фтор-4,6-диметиланилина в виде желтого масла (2,16 г). Выход 83,5% (ESI 140,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. 2-Бром-1-фтор-3,5-диметилбензол



К перемешиваемому раствору 2-фтор-4,6-диметиланилина (1,0 г, 7,2 ммоль, 1,0 *экв.*) и $CuBr_2$ (4,8 г, 21,6 ммоль, 3,0 *экв.*) в MeCN (7 мл) добавляли трет-бутилнитрит (1,68 г, 14,4 ммоль, 2,0 *экв.*) и перемешивали при 60°C в течение 1 часа в атмосфере азота. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир) с получением 2-бром-1-фтор-3,5-диметилбензола в виде желтого масла (560 мг). Выход 38%.

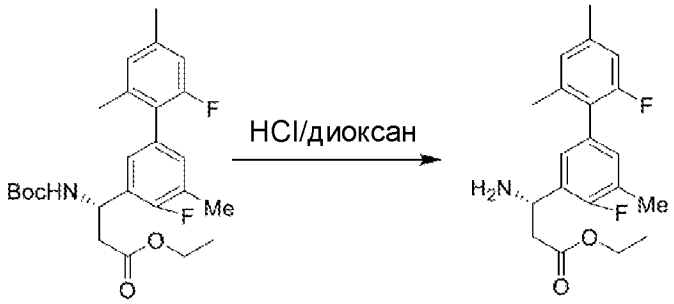
Стадия 3. Этил-(*S*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2',4-дифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (556 мг, 1,23 ммоль, 1,0 *экв.*), 2-бром-1-фтор-3,5-диметилбензола (250 мг, 1,23 ммоль, 1,0 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (45 мг, 0,062 ммоль, 0,05 *экв.*) и K_2CO_3 (510 мг, 3,69 ммоль, 3,0 *экв.*) в диоксане (6 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (35 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 7:1) с получением этил-(*S*)-3-

((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2',4-дифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (365 мг). Выход 66% (ESI 348,1 $[M+H-100]^+$).

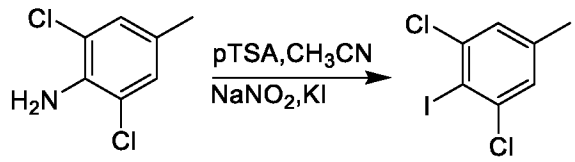
Стадия 4. Этил-(*S*)-3-амино-3-(2',4-дифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



К перемешиваемому раствору этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2',4-дифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (720 мг, 1,29 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (2 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 2,0 мл, 4,0 ммоль, 3,1 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(2',4-дифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (450 мг). Выход 93% (ESI 348,1 $[M+H]^+$).

Получение (S)-этил-3-амино-3-(2',6'-дихлор-4-фтор-4',5-диметилбифенил-3-ил)пропаноата

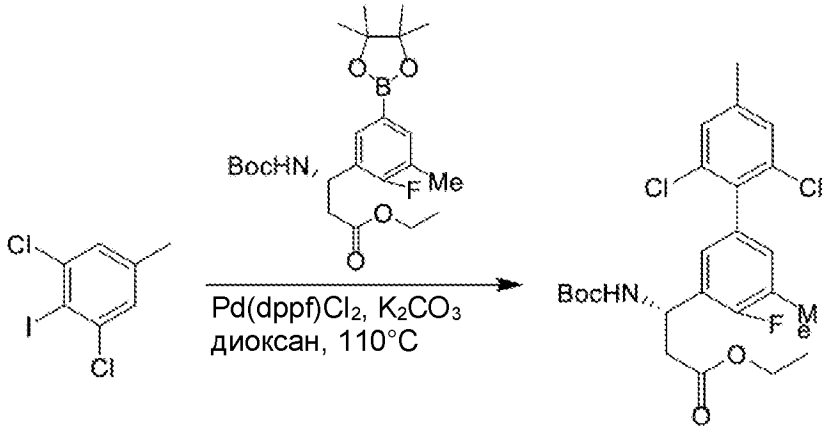
Стадия 1. 1,3-Дихлор-2-йод-5-метилбензол



В смесь 2,6-дихлор-4-метиланилина (2,5 г, 14,3 ммоль, 1,0 *экв.*) в ацетонитриле (10 мл) и воде (1 мл) добавляли 4-метилбензолсульфоновую кислоту (9,8 г, 57,1 ммоль, 4 *экв.*) и перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли по каплям раствор $NaNO_2$ (2,0 г, 28,6 ммоль, 2 *экв.*) в H_2O (2 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли раствор йодида калия (3,0 г, 17,9 ммоль, 1,5 *экв.*) в H_2O (2 мл) и нагревали до 50°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические

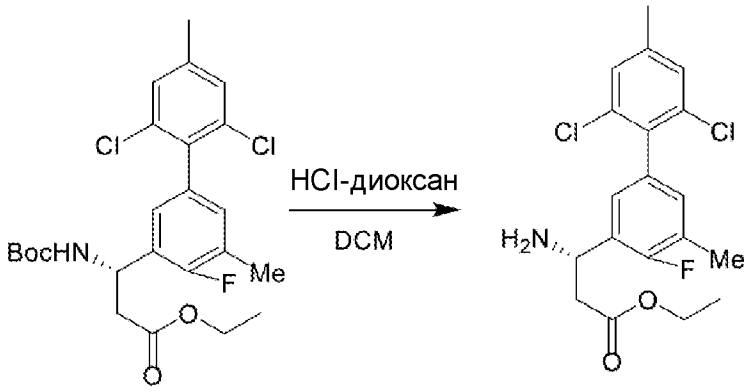
фазы концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением 1,3-дихлор-2-йод-5-метилбензола в виде бесцветного масла (1,8 г). Выход 44,2% (ESI 286,9 [M+H]+).

Стадия 2. (S)-Этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2',6'-дихлор-4-фтор-4',5-диметилбифенил-3-ил)пропаноат



В смесь метил-(S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (1,5 г, 3,43 ммоль, 1 *экв.*) и 1,3-дихлор-2-йод-5-метилбензола (2,0 г, 6,86 ммоль, 2 *экв.*) в диоксане (10 мл) добавляли раствор K_2CO_3 (1,9 г, 13,72 ммоль, 4 *экв.*) в H_2O (2 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (250 мг, 0,343 ммоль, 0,1 *экв.*). Смесь нагревали до 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением метил-(S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2',6'-дихлор-4-фтор-4',5-диметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (1,3 г). Выход 78,3% (ESI 484,4 $[M+H]^+$).

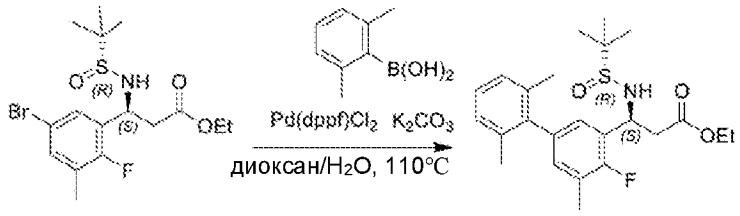
Стадия 3. (S)-Этил-3-амино-3-(2',6'-дихлор-4-фтор-4',5-диметилбифенил-3-ил)пропаноат



В смесь метил-(S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2',6'-дихлор-4-фтор-4',5-диметилбифенил-3-ил)пропаноата (1,3 г, 2,76 ммоль, 4 *экв.*) в DCM (6 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 3 мл, 12 ммоль, 4,3 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного (S)-этил-3-амино-3-(2',6'-дихлор-4-фтор-4',5-диметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (1,0 г), применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. Выход 91% (ESI 384,3 $[M+H]^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

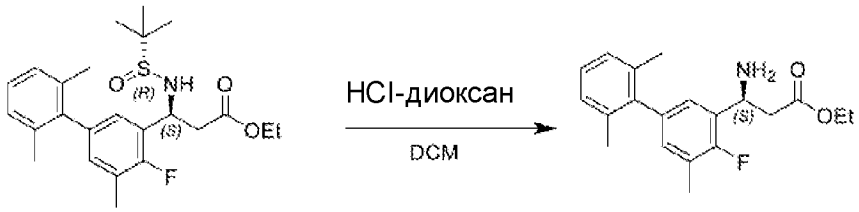
Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата (4,0 г, 9,8 ммоль, 1,00 *экв.*), (2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (2,9 г, 19,6 ммоль, 2,00 *экв.*), K_2CO_3 (4,1 г, 29,4 ммоль, 3,0 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (717 мг, 0,98 ммоль, 0,05 *экв.*) в диоксане (24 мл) и H_2O (9 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (30 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3).

Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (4,0 г) в виде желтого масла. Выход 94% (ESI 434,1 $[M+H]^+$).

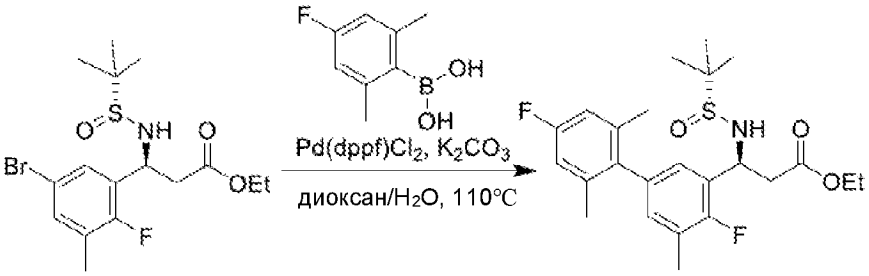
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



К перемешиваемому раствору этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (4,0 г, 9,2 ммоль, 1,00 *экв.*) в DCM (6 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 4 мл, 16,0 ммоль, 1,7 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (2,0 г) в виде бесцветного масла. Выход 61% (ESI 330,1 $[M+H]^+$).

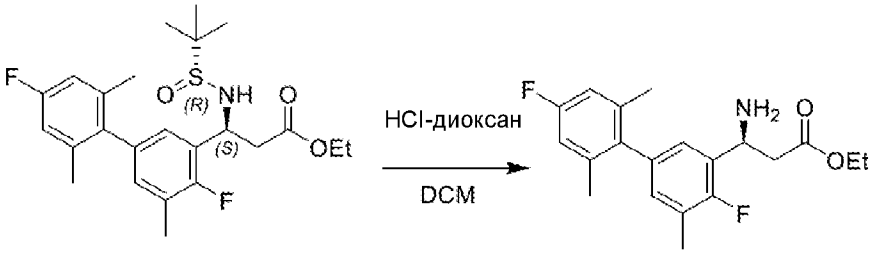
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата (6,0 г, 14,7 ммоль, 1,00 *экв.*), (4-фтор-2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (3,7 г, 22,1 ммоль, 1,5 *экв.*), K_2CO_3 (6,1 г, 44,1 ммоль, 3,0 *экв.*) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,1 г, 1,47 ммоль, 0,01 *экв.*) в диоксане (50 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (5,5 г). Выход 83% (ESI 452,0 $(M+H)^+$).

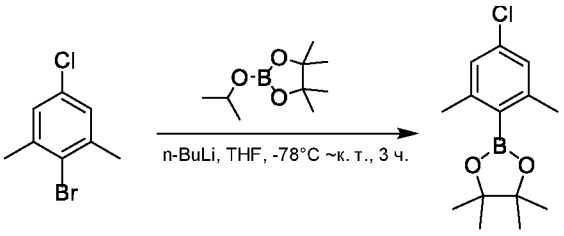
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В раствор этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (5,5 г, 12,2 ммоль, 1,00 *экв.*) в DCM (6 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 6 мл, 24,0 ммоль, 1,97 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (4,0 г). Выход 95% (ESI 348,1 $(M+H)^+$).

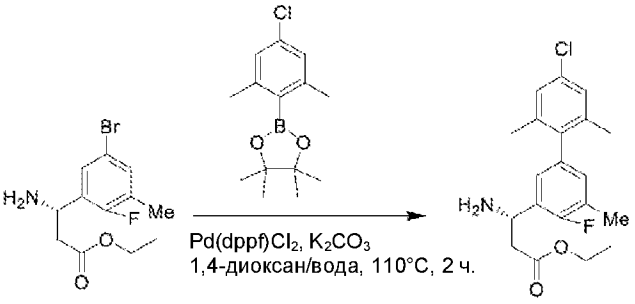
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-хлор-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. 2-(4-Хлор-2,6-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



В раствор 2-бром-5-хлор-1,3-диметилбензола (4,0 г, 18,2 ммоль, 1,0 *экв.*) в безводном THF (40 мл) в атмосфере азота добавляли *n*-BuLi (2 н., 11,0 мл, 22,0 ммоль, 1,2 *экв.*) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 40 мин., и добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (5,1 г, 27,5 ммоль, 1,5 *экв.*) в безводном THF (40 мл), и перемешивали при -78°C в течение 3 часов. После завершения добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (водн.) (100 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo.* Полученный остаток очищали посредством силикагеля (петролейный эфир: EtOAc 2:1) с получением необходимого 2-(4-хлор-2,6-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана в виде белого твердого вещества (4,4 г). Выход 90%.

Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-хлор-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат

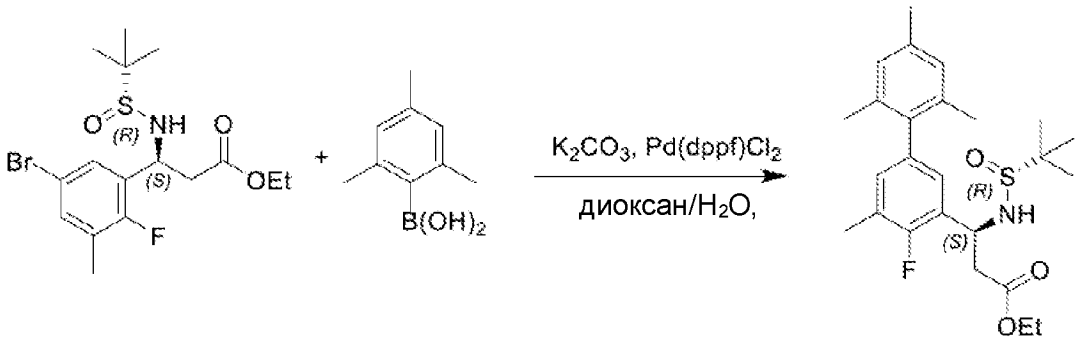


Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)пропаноата (500 мг, 1,7 ммоль, 1,0 *экв.*), 2-(4-хлор-2,6-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (544 мг, 2,04 ммоль, 1,2 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (62 мг, 0,085 ммоль, 0,05 *экв.*) и K_2CO_3 (704 мг, 5,1 ммоль, 3,0 *экв.*) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали

при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 1:2) с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-хлор-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (250 мг). Выход 41% (ESI 364,2 $[M+H]^+$).

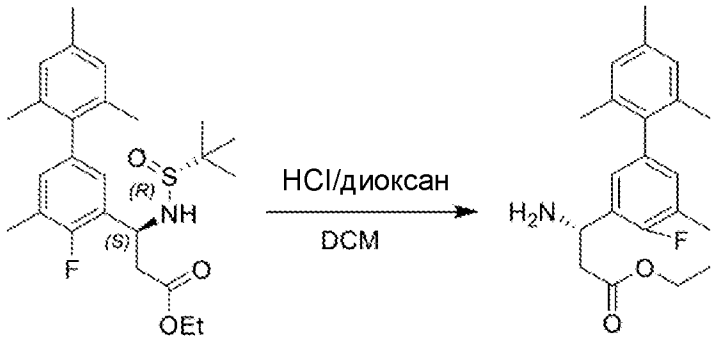
Получение этил-(S)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата (3,8 г, 9,3 ммоль, 1,0 *экв.*), мезитилбороновой кислоты (3,05 г, 18,6 ммоль, 2,0 *экв.*), K_2CO_3 (3,85 г, 27,9 ммоль, 3,0 *экв.*) и $Pd(dppf)Cl_2$ (340 мг, 0,465 ммоль, 0,05 *экв.*) в диоксане (30 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (80 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (3,1 г). Выход 75% (ESI 448,2 $[M+H]^+$).

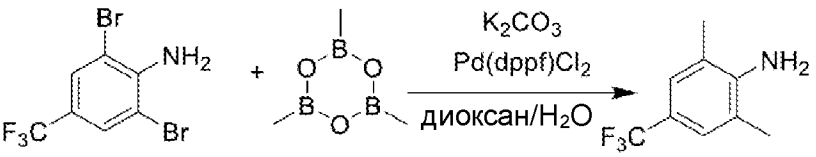
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



К перемешиваемому раствору этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (3,1 г, 6,94 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (7 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 6,8 мл, 3,9 *экв.*) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (1,6 г). Выход 67% (ESI 344,2 $[M+H]^+$).

Пример. Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида

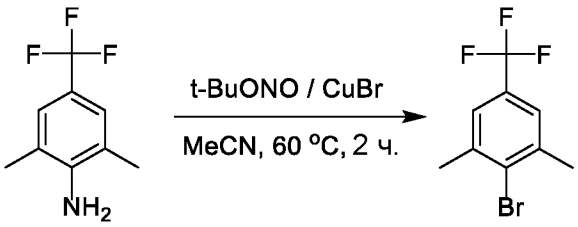
Стадия 1. 2,6-Диметил-4-(трифторметил)анилин



Смесь 2,6-дибром-4-(трифторметил)анилина (638 мг, 2,00 ммоль, 1,0 *экв.*), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (3,5 M в THF, 3,43 мл, 12,00 ммоль, 6,0 *экв.*), K_2CO_3 (1,10 г, 7,96 ммоль, 3,98 *экв.*) и $Pd(dppf)Cl_2$ (245 мг, 0,30 ммоль, 0,15 *экв.*) в диоксане (6 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 8 часов в атмосфере азота. Смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом (100 мл) и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 20:1) с получением 2,6-диметил-4-

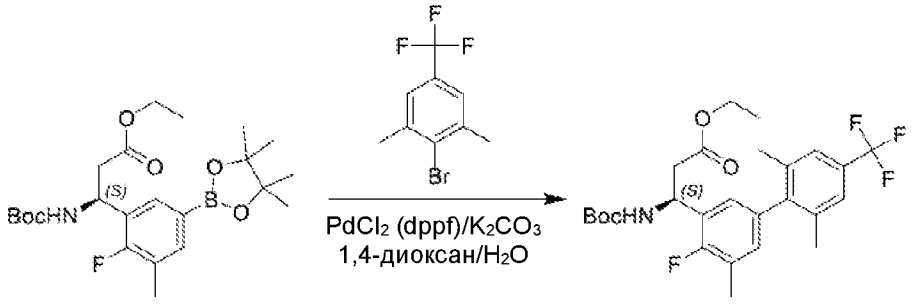
(трифторметил)анилина в виде бесцветного масла (1,63 г). Выход 48% (ESI 190,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. 2-Бром-1,3-диметил-5-(трифторметил)бензол



Смесь 2,6-диметил-4-(трифторметил)анилина (793 мг, 4,19 ммоль, 1,0 *экв.*), трет-бутилнитрита (0,94 мл, 7,84 ммоль, 1,9 *экв.*) и бромида меди(I) (794 мг, 5,53 ммоль, 1,3 *экв.*) в безводном ацетонитриле (16 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов в атмосфере азота. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 6:1) с получением 2-бром-1,3-диметил-5-(трифторметил)бензола в виде бесцветного масла (975 мг). Выход 46%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ: 7,55 (s, 2H), 2,42 (s, 6H).

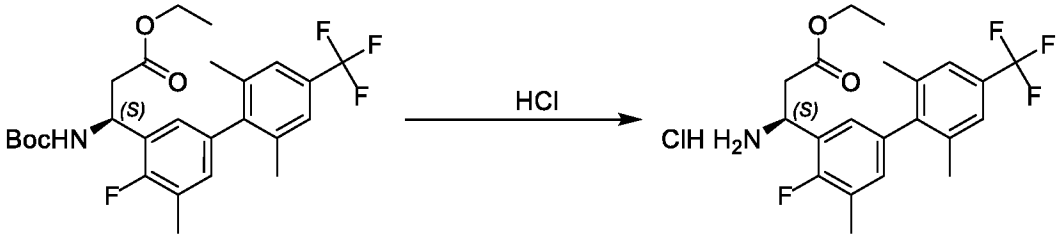
Стадия 3. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В раствор этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (519 мг, 1,15 ммоль, 1,0 *экв.*) в диоксане (36 мл) добавляли 2-бром-1,3-диметил-5-(трифторметил)бензол (306 мг, 1,21 ммоль, 1,1 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (188 мг, 0,23 ммоль, 0,2 *экв.*), K_2CO_3 (477 мг, 3,45 ммоль, 3,0 *экв.*) и воду (3,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 часов в атмосфере азота. Смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 6:1)

с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-коричневого масла (308 мг). Выход 54%. (ESI 398,1 $[M+H-100]^+$).

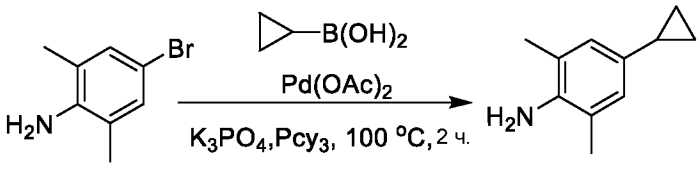
Стадия 5. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорид



К перемешиваемому раствору этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (308 мг, 0,62 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (4 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 4,0 мл, 16,0 ммоль, 25,8 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида в виде желтого масла (260 мг). Выход 97% (ESI 398,1 $[M+H]^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

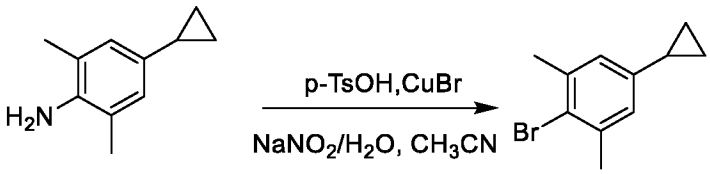
Стадия 1. 4-Циклопропил-2,6-диметиланилин



В смесь 4-бром-2,6-диметиланилина (2,0 г, 10,0 ммоль, 1,0 *экв.*), циклопропилбороновой кислоты (1,03 г, 12,0 ммоль, 1,2 *экв.*) в толуоле (15 мл) в атмосфере азота добавляли раствор K_3PO_4 (4,2 г, 20,0 ммоль, 2,0 *экв.*) в H_2O (3 мл), PCy_3 (280,0 мг, 1,0 ммоль, 0,1 *экв.*) и $Pd(OAc)_2$ (224,0 мг, 1,0 ммоль, 0,1 *экв.*). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (30 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические

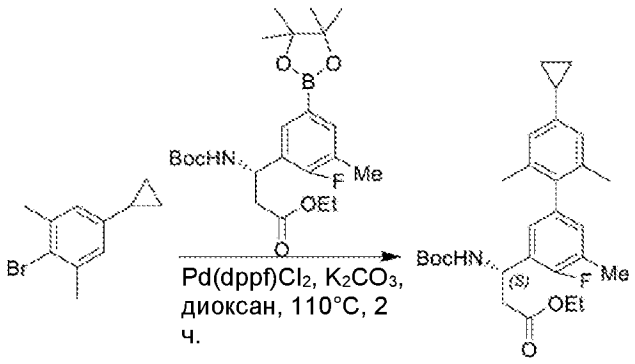
слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 2:1) с получением 4-циклопропил-2,6-диметиланилина (0,8 г), применяемого на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 93% (ESI 162,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. 2-Бром-5-циклопропил-1,3-диметилбензол



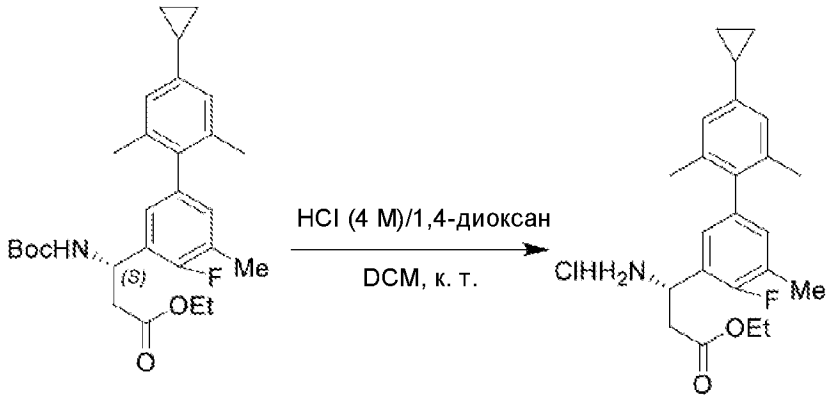
В смесь 4-циклопропил-2,6-диметиланилина (800,0 мг, 4,9 ммоль, 1,0 *экв.*) в ACN (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (3,4 г, 19,8 ммоль, 4,0 *экв.*). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор $NaNO_2$ (685,0 мг, 9,93 ммоль, 2,0 *экв.*) в H_2O (2 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли CuBr (4,4 г, 19,8 ммоль, 4,0 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли воду (50 мл) и раствор экстрагировали с помощью DCM (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 19:1) с получением 2-бром-5-циклопропил-1,3-диметилбензола в виде желтого масла (800,0 мг), применяемого на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 49% (ESI 225,1 $(M+H)^+$, 227,1 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4'-циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь 2-бром-5-циклопропил-1,3-диметилбензола (800 мг, 3,6 ммоль, 1,0 *экв.*) и этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (1,6 г, 3,6 ммоль, 1,0 *экв.*) в 1,4-диоксане (10 мл) в атмосфере азота добавляли раствор K_2CO_3 (1,0 г, 7,2 ммоль, 2,0 *экв.*) в H_2O (1 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (260 мг, 0,36 ммоль, 0,1 *экв.*). Смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (30 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 19:1) с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4'-циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде коричневого масла (500 мг). Выход 30% (ESI 370,1 $[M-100+H]^+$).

Стадия 4. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорид

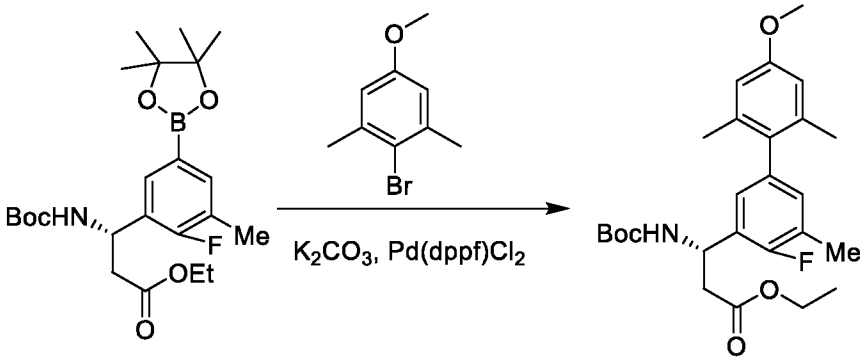


К перемешиваемому раствору этил-(*S*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4'-циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (900 мг, 1,91 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (5 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 5,0 мл, 20,0 ммоль, 10,47

экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида в виде зелено-желтой пены (710 мг). Выход 91% (ESI 370,2 $[M+H]^+$).

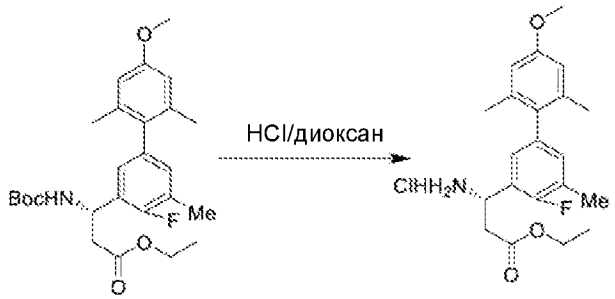
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида

Стадия 1. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В раствор этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (350 мг, 0,77 ммоль, 1,0 *экв.*) в диоксане (10 мл) добавляли 2-бром-5-метокси-1,3-диметилбензол (166 мг, 0,77 ммоль, 1,0 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (56 мг, 0,077 ммоль, 0,1 *экв.*), K_2CO_3 (213 мг, 1,54 ммоль, 2,0 *экв.*) и воду (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (10 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo.*Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 7:1) с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (230 мг). Выход 65% (ESI 360,2 $[M+H-100]^+$).

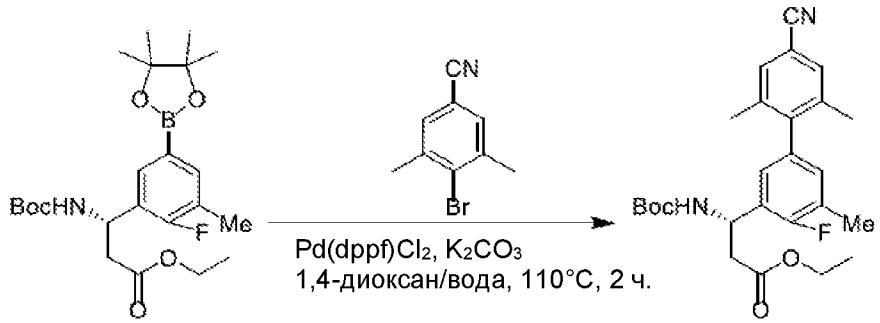
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорид



К перемешиваемому раствору этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (200 мг, 0,43 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (7 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 2,0 мл, 4,0 ммоль, 9,3 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида в виде желтого масла (160 мг). Выход 93% (ESI 360,2 $[M+H]^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-циано-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

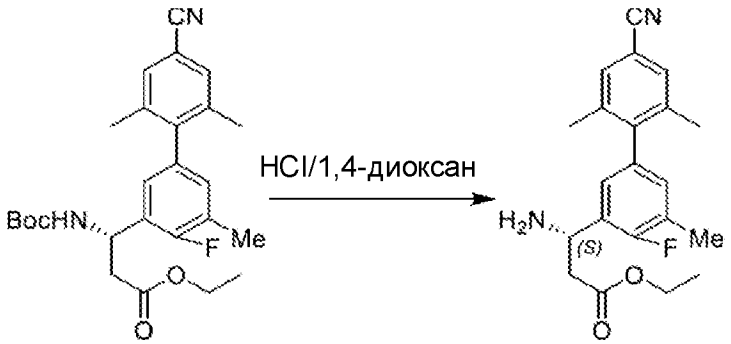
Стадия 1. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4'-циано-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (450 мг, 1 ммоль, 1,0 *экв.*), 4-бром-3,5-диметилбензонитрила (316 мг, 1,5 ммоль, 1,5 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (37 мг, 0,05 ммоль, 0,05 *экв.*) и K_2CO_3 (414 мг, 3 ммоль, 3,0 *экв.*) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (10 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.Остаток очищали посредством колонки с

силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4'-циано-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (320 мг). Выход 70% (ESI 455,2 $[M+H]^+$).

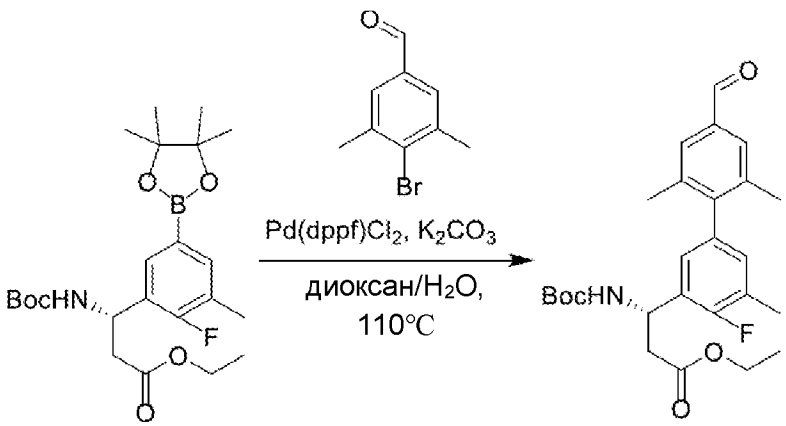
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-циано-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



К перемешиваемому раствору этил-(S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4'-циано-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (320 мг, 0,7 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (2 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 2,0 мл, 4,0 ммоль, 5,7 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(S)-3-амино-3-(4'-циано-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (250 мг). Выход 100% (ESI 355,1 $[M+H]^+$).

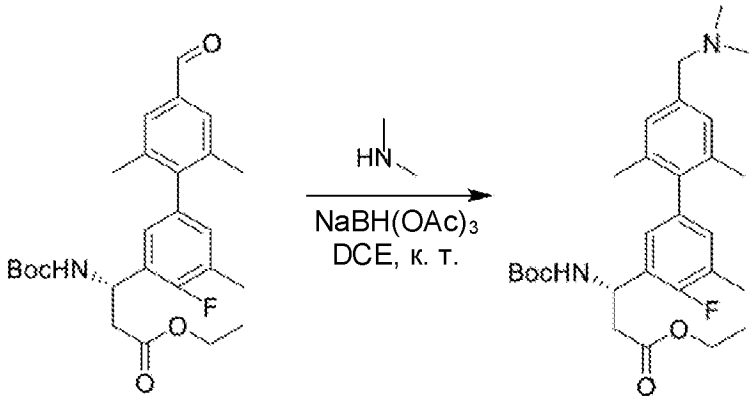
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-((диметиламино)метил)-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фтор-4'-формил-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (465 мг, 1,03 ммоль, 1,1 *экв.*), 4-бром-3,5-диметилбензальдегида (200 мг, 0,93 ммоль, 1,0 *экв.*), K_2CO_3 (259 мг, 1,87 ммоль, 2,0 *экв.*) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида и дихлорметана (68 мг, 0,09 ммоль, 0,1 *экв.*) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов в атмосфере азота. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:3) с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фтор-4'-формил-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (300 мг). Выход 64% (ESI 358,1 $[M+H-100]^+$).

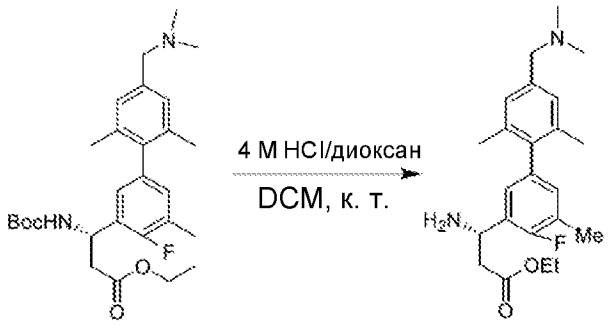
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4'-((диметиламино)метил)-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фтор-4'-формил-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (1,3 г, 2,8 ммоль, 1,0 *экв.*) и диметиламина гидрохлорида (233 мг, 2,9 ммоль, 1,05 *экв.*) в DCE (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,2 г, 5,6 ммоль, 2,0 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 9:1) с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4'-((диметиламино)метил)-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-

бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (800 мг). Выход 58,7% (ESI 487,2 $(M+H)^+$).

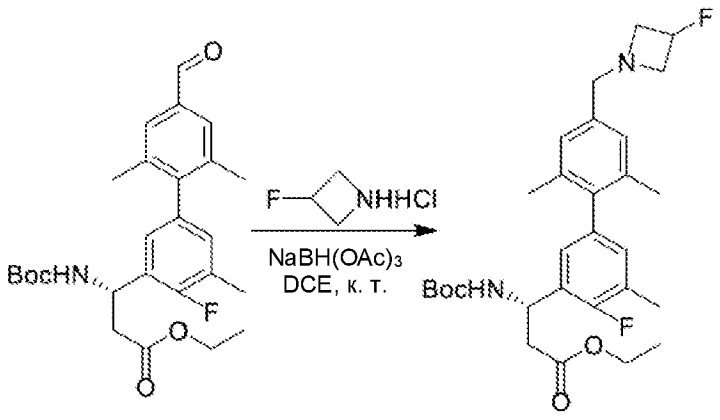
Стадия 3. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-((диметиламино)метил)-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



К перемешиваемому раствору этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4'-((диметиламино)метил)-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (800 мг, 1,64 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (10 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 3 мл, 12,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством обращенной фазы на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(S)-3-амино-3-(4'-((диметиламино)метил)-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (600 мг). Выход 94% (ESI 387,2 $(M+H)^+$).

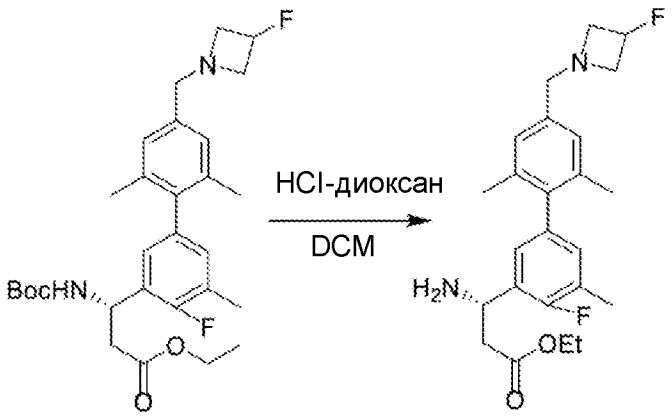
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-4'-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фтор-4'-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фтор-4'-формил-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (1,3 г, 2,8 ммоль, 1,0 *экв.*) и 3-фторазетидина гидрохлорида (233 мг, 2,9 ммоль, 1,05 *экв.*) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,2 г, 5,6 ммоль, 2,0 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 9:1) с получением этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4-фтор-4'-((3-фторциклобутил)метил)-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (800 мг). Выход 54,7% (ESI 517,2 $[M+H]^+$).

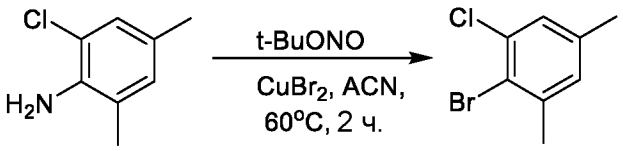
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-4'-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В раствор этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-фтор-4'-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (800 мг, 1,5 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (10 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 10,0 мл, 40,0 ммоль, 26,7 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-4'-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (500 мг). Выход 78% (ESI 417,1 $[M+H]^+$).

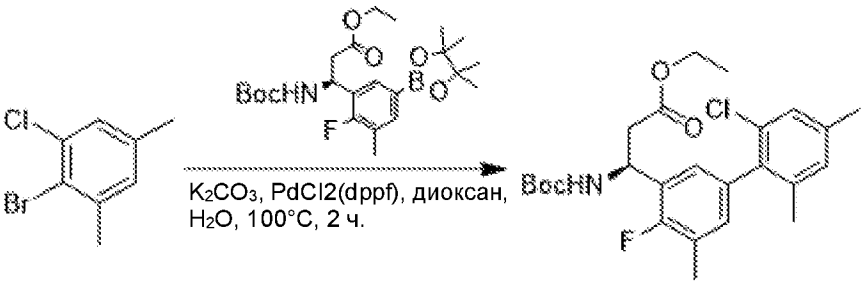
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(2'-циклопропил-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. 2-Бром-1-хлор-3,5-диметилбензол



В смесь 2-хлор-4,6-диметиланилина (3,0 г, 19,3 ммоль, 1,00 *экв.*) и $CuBr_2$ (21,5 г, 96,5 ммоль, 5,00 *экв.*) в ACN (50 мл) добавляли t-BuONO (5,96 г, 58,9 ммоль, 3,00 *экв.*) и перемешивали при 60°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир 100%) с получением соединения 2-бром-1-хлор-3,5-диметилбензола в виде бесцветного масла (2,8 г). Выход: 67% (ESI 220 [M+H]+).

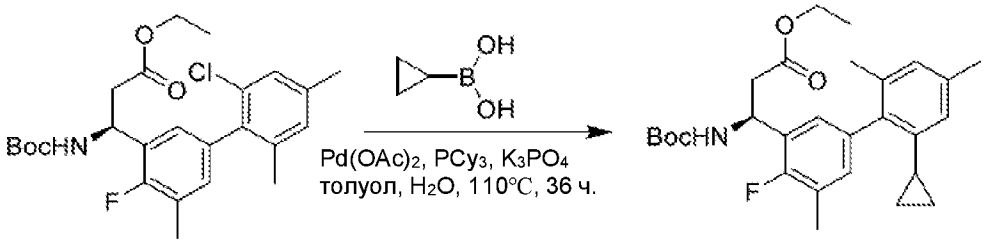
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-хлор-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь 2-бром-1-хлор-3,5-диметилбензола (483 мг, 2,2 ммоль, 1,10 *экв.*), этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (902 мг, 2,0 ммоль, 1,00 *экв.*) в диоксане (10 мл) в атмосфере азота добавляли раствор K_2CO_3 (552 мг, 4,0 ммоль, 2,00 *экв.*) в H_2O (5 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (146 мг, 0,2 ммоль, 0,10 *экв.*). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (30 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (70 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo.*Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-

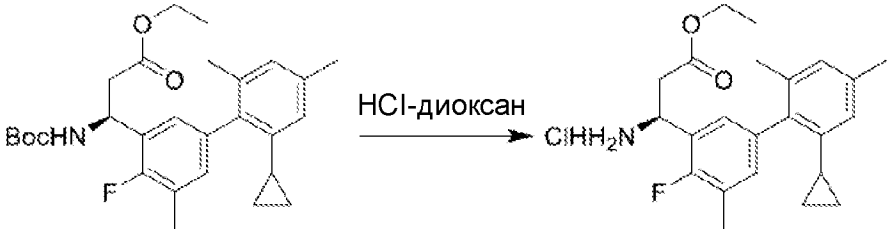
хлор-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (880 мг). Выход 95% (ESI 364 $[M-100+H]^+$).

Стадия 3. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-циклопропил-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В раствор этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-хлор-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (880 мг, 1,9 ммоль, 1,00 *экв.*), циклопропилбороновой кислоты (327 мг, 3,8 ммоль, 2,00 *экв.*) в толуоле (10 мл) в атмосфере азота добавляли раствор K_3PO_4 (807 мг, 3,8 ммоль, 2,00 *экв.*) в H_2O (2 мл), $Pd(OAc)_2$ (43 мг, 0,19 ммоль, 0,10 *экв.*) и PCy_3 (107 мг, 0,38 ммоль, 0,20 *экв.*). Смесь перемешивали при 110°C в течение 36 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (30 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (70 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир EtOAc 2:1) с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-циклопропил-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде серого твердого вещества (625 мг). Выход 70% (ESI 370 $[M-100+H]^+$).

Стадия 4. Этил-(*S*)-3-амино-3-(2'-циклопропил-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорид

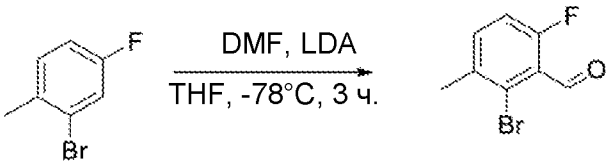


В раствор этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2'-циклопропил-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (250 мг, 0,53 ммоль, 1,00 *экв.*) в

1,4-диоксане (6 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 4,0 мл, 16,0 ммоль, 30,2 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(2'-циклопропил-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида в виде белого твердого вещества (215 мг), применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. Выход 100% (ESI 370 $[M+H]^+$).

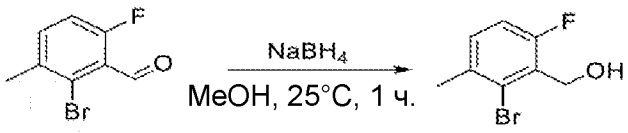
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. 2-Бром-6-фтор-3-метилбензальдегид



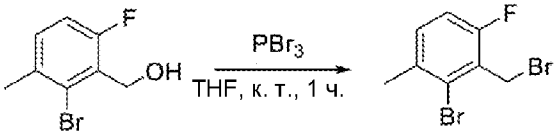
В смесь 2-бром-4-фтор-1-метилбензола (5,0 г, 26,5 ммоль, 1,00 *экв.*) в безводном THF (50 мл) в атмосфере азота добавляли диизопропиламид лития (2,0 М, 14,6 мл, 29,2 ммоль, 1,10 *экв.*) при -78°C и перемешивали при -78°C в течение 1 часа. В реакционную смесь при -78°C добавляли DMF (3,87 г, 53 ммоль, 2,00 *экв.*) и перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа, затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта 2-бром-6-фтор-3-метилбензальдегида в виде коричневой жидкости (4,2 г). Выход 73%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 10,02 (s, 1H), 7,45–7,17 (m, 1H), 7,05–7,00 (m, 1H), 2,26 (s, 3H).

Стадия 2. (2-Бром-6-фтор-3-метилфенил)метанол



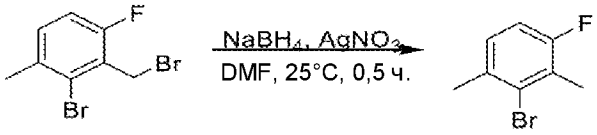
В смесь 2-бром-6-фтор-3-метилбензальдегида (3,0 г, 13,8 ммоль, 1,00 *экв.*) в MeOH (30 мл) в атмосфере азота добавляли $NaBH_4$ (1,5 г, 41,4 ммоль, 3,00 *экв.*) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (80 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением (2-бром-6-фтор-3-метилфенил)метанола в виде белого твердого вещества (2,7 г). Выход 90%.

Стадия 3. 2-Бром-3-(бромметил)-4-фтор-1-метилбензол



В смесь (2-бром-6-фтор-3-метилфенил)метанола (3,2 г, 14,6 ммоль, 1,00 *экв.*) в THF (50 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли PBr_3 (3 мл, 29,2 ммоль, 2,00 *экв.*) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 99:1) с получением 2-бром-3-(бромметил)-4-фтор-1-метилбензола в виде белого твердого вещества (3,58 г). Выход 90% ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,33–7,30 (m, 1H), 7,09–7,04 (m, 1H), 4,72 (d, *J*=2,0 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H).

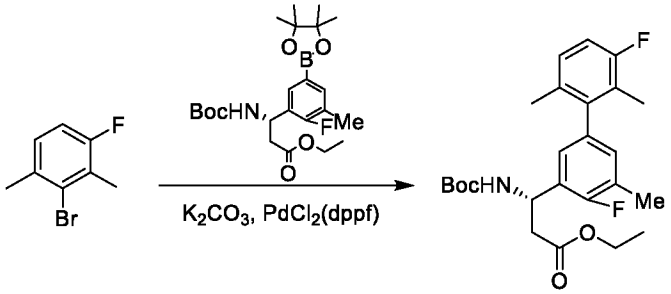
Стадия 4. 2-Бром-4-фтор-1,3-диметилбензол



В смесь 2-бром-3-(бромметил)-4-фтор-1-метилбензола (2,0 г, 7,09 ммоль, 1,00 *экв.*) в DMF (20 мл) добавляли при комнатной температуре $NaBH_4$ (0,536 г, 14,18 ммоль, 2,00 *экв.*) и $AgNO_3$ (2,4 г, 14,18 ммоль, 2,00 *экв.*). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.Остаток очищали посредством колонки с

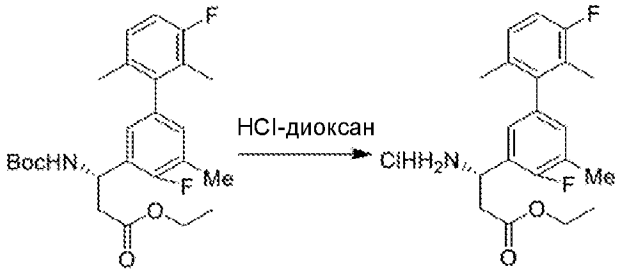
силикагелем (DCM 100%) с получением 2-бром-4-фтор-1,3-диметилбензола в виде бесцветного масла (1,00 г). Выход 69% ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,09–7,01 (m, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,7 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (d, *J*=2,4 Гц, 3H).

Стадия 5. Этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь 2-бром-4-фтор-1,3-диметилбензола (800 мг, 3,93 ммоль, 1,00 *экв.*), этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (1,77 г, 3,93 ммоль, 1,00 *экв.*) в диоксане (12 мл) в атмосфере азота добавляли раствор K_2CO_3 (1,08 г, 7,86 ммоль, 2,00 *экв.*) в H_2O (2 мл) и Pd(dppf)Cl_2 (658 мг, 0,39 ммоль, 0,10 *экв.*). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (30 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (70 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (1,2 г). Выход 68% (ESI 348,1 $[M-100+H]^+$).

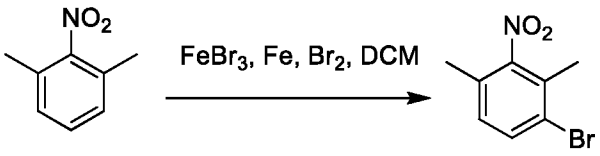
Стадия 6. Этил-(*S*)-3-амино-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорид



В смесь продукта этил-(*S*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (1,2 г, 2,68 ммоль, 1,00 *экв.*) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 4,0 мл, 16,0 ммоль, 5,97 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида (1,0 г, неочищенный), применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. (ESI 348,2 $[M+H]^+$).

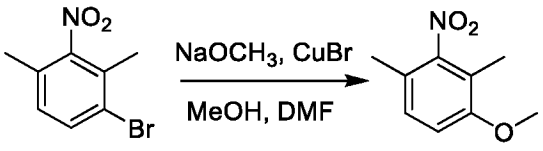
Получение (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата

Стадия 1. 1-Бром-2,4-диметил-3-нитробензол



В смесь 1,3-диметил-2-нитробензола (10 г, 66 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (100 мл) добавляли $FeBr_3$ (390 мг, 211,32 ммоль, 0,02 *экв.*) и Fe (1,12 г, 20 ммоль, 0,3 *экв.*). Добавляли по каплям Br_2 (11,6 г, 72,6 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир) с получением 1-бром-2,4-диметил-3-нитробензола в виде белого твердого вещества (10 г). Выход 66%.

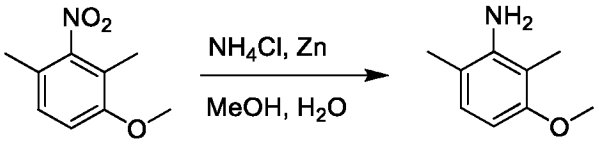
Стадия 2. 1-Метокси-2,4-диметил-3-нитробензол



В смесь 1-бром-2,4-диметил-3-нитробензола (8 г, 35 ммоль, 1,0 *экв.*) в MeOH (80 мл) и DMF (80 мл) при комнатной температуре добавляли $NaOCH_3$ (5,67 г, 105 ммоль, 3 *экв.*) и CuBr (1 г, 7 ммоль, 0,2 *экв.*). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли водой (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4,

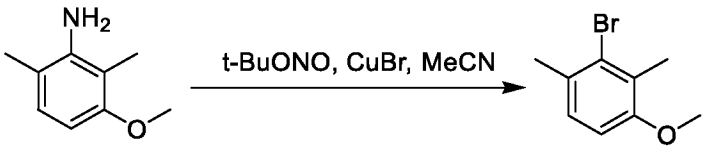
фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (100% пет. эфир) с получением 1-метокси-2,4-диметил-3-нитробензола в виде бесцветного масла (5,8 г). Выход 91% (ESI 182,2 $[M+H]^+$).

Стадия 3. 3-Метокси-2,6-диметиланилин



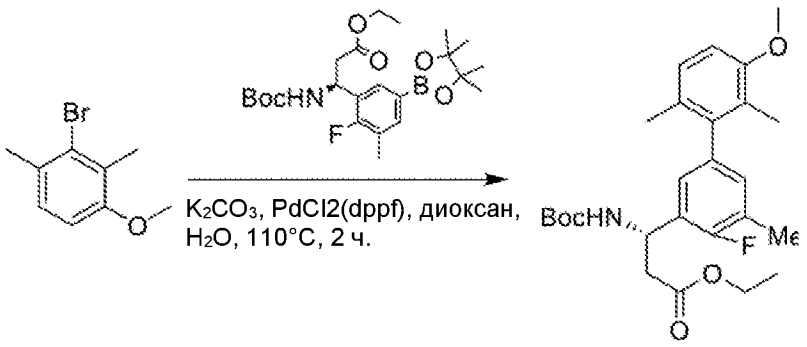
В смесь 1-метокси-2,4-диметил-3-нитробензола (5,8 г, 32 ммоль, 1,0 *экв.*) в MeOH (60 мл) и H_2O (6 мл) при 0°C добавляли NH_4Cl (5,18 г, 96 ммоль, 3,0 *экв.*) и Zn (20,8 г, 320 ммоль, 10 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением 3-метокси-2,6-диметиланилина в виде желтого масла (2,8 г). Выход 58% (ESI 152,2 $[M+H]^+$).

Стадия 4. 2-Бром-4-метокси-1,3-диметилбензол



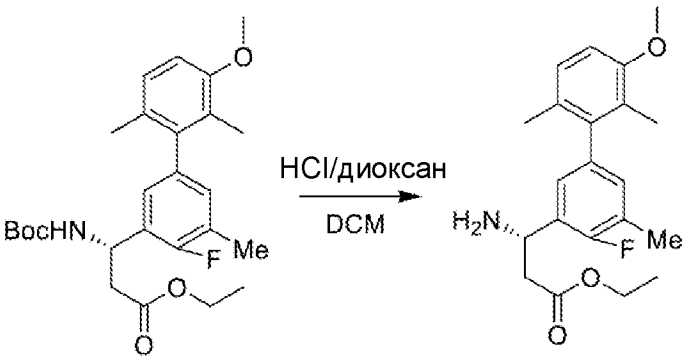
В смесь 3-метокси-2,6-диметиланилина (2 г, 13,24 ммоль, 1,0 *экв.*) в MeCN (30 мл) добавляли t-BuONO (2,06 г, 20 ммоль, 1,5 *экв.*) при 0°C, затем добавляли CuBr (2,27 г, 15,89 ммоль, 1,2 *экв.*). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колонки с силикагелем (пет. эфир) с получением 2-бром-4-метокси-1,3-диметилбензола в виде бесцветного масла (800 мг). Выход 28%.

Стадия 5. (S)-Этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-бром-4-метокси-1,3-диметилбензола (700 мг, 3,27 ммоль, 1,00 *экв.*), (S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (1,47 г, 3,27 ммоль, 1,0 *экв.*), K_2CO_3 (1,35 г, 9,81 ммоль, 3 *экв.*) и $Pd(dppf)Cl_2$ (239 мг, 0,327 ммоль, 0,1 *экв.*) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 4 часов в атмосфере азота. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (30 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 5:1) с получением (S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (1 г) в виде бесцветного масла. Выход 67% (ESI 360,1 $[M\text{-Boc}+1]^+$).

Стадия 6. (S)-Этил-3-амино-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат

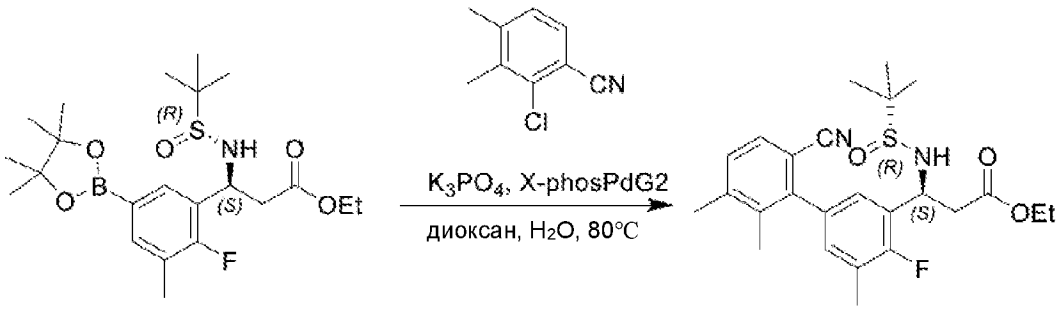


К перемешиваемому раствору (S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (1 г, 2,18 ммоль, 1,00 *экв.*) в DCM (8 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 2,18 мл, 8,72 ммоль, 4 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. LCMS демонстрировала

завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/80 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (600 мг) в виде бесцветного масла. Выход 77% (ESI 360,1 $[M+H]^+$).

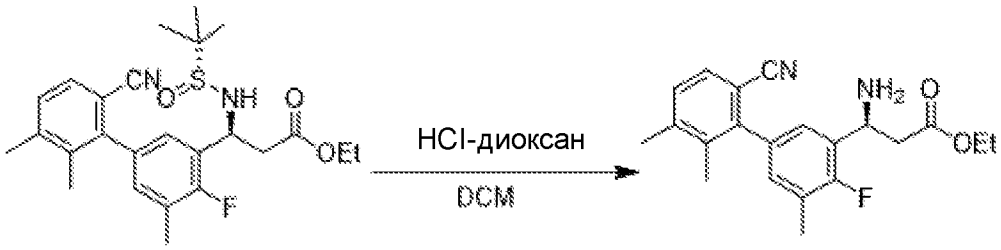
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(6'-циано-4-фтор-2',3',5-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(6'-циано-4-фтор-2',3',5-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (1,7 г, 3,6 ммоль,, 2,0 *экв.*), 2-хлор-3,4-диметилбензонитрила (300 мг, 1,8 ммоль, 1,0 *экв.*), K_3PO_4 (1,2 г, 5,4 ммоль, 3,0 *экв.*) и XPhosPdG2 (140 мг, 0,18 ммоль, 0,1 *экв.*) в диоксане (30 мл) и H_2O (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(6'-циано-4-фтор-2',3',5-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (500 мг) в виде желтого масла. Выход 60% (ESI 459,3 $[M+H]^+$).

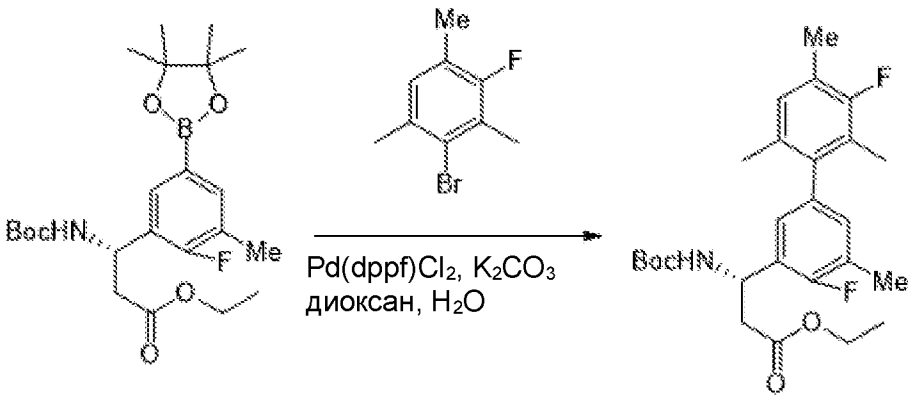
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(6'-циано-4-фтор-2',3',5-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



К перемешиваемому раствору этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(6'-циано-4-фтор-2',3',5-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (500 мг, 1,1 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (10 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 10 мл, 40,0 ммоль, 36,4 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(6'-циано-4-фтор-2',3',5-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (200 мг) в виде бесцветного масла. Выход 51,8% (ESI 355,2 $[M+H]^+$).

Получение (S)-этил-3-амино-3-(3',4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата

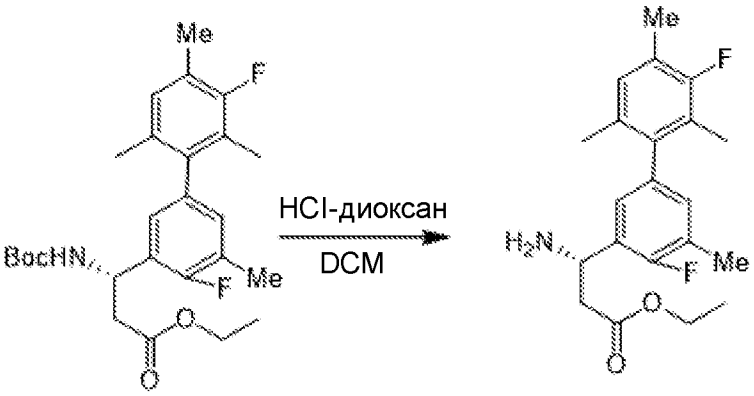
Стадия 1. (S)-Этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(3',4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат



В смесь (S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (500 мг, 1,14 ммоль, 1 *экв.*) и 2-бром-4-фтор-1,3,5-триметилбензола (309 мг, 1,43 ммоль, 1,2 *экв.*) в диоксане (10 мл) добавляли раствор K_2CO_3 (314,6 мг, 2,28 ммоль, 2 *экв.*) в H_2O (2 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (80 мг, 0,11 ммоль, 0,1 *экв.*). Смесь нагревали до 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3).

Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением метил-(S)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(3',4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (500 мг). Выход 97,8% (ESI 461,5 $[M+H]^+$).

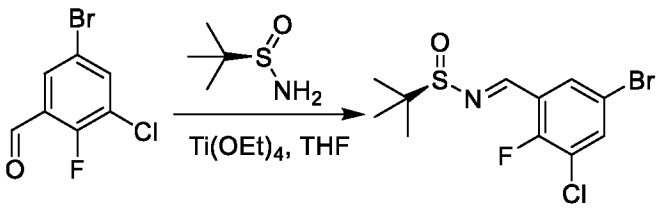
Стадия 2. (S)-Этил-3-амино-3-(3',4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат



В смесь метил-(S)-метил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(3',4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата (500 мг, 1,12 ммоль, 1 *экв.*) в DCM (6 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 3 мл, 12 ммоль, 10 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта (S)-этил-3-амино-3-(3',4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (300 мг), применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. Выход 77% (ESI 361,4s $[M+H]^+$).

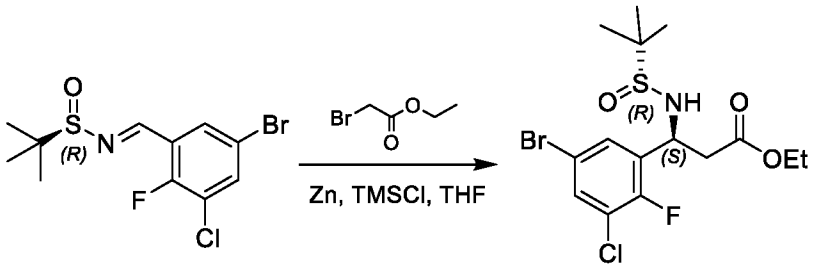
Получение этил-(*S*)-3-(5-бром-3-хлор-2-фторфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата

Стадия 1. (*R*, *E*)-*N*-(5-Бром-3-хлор-2-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



В смесь 5-бром-3-хлор-2-фторбензальдегида (10,0 г, 42,2 ммоль, 1,00 *экв.*) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,6 г, 46,4 ммоль, 1,1 *экв.*) в безводном THF (100 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли по каплям $Ti(OEt)_4$ (14,4 г, 63,3 ммоль, 1,50 *экв.*) и температуру поддерживали ниже 30°C. Реакционную смесь нагревали до 35°C и перемешивали в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. В смесь добавляли воду (100 мл) и EtOAc (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат разделяли. Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением *(R, E)*-*N*-(5-бром-3-хлор-2-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (14,0 г). Выход 98% (ESI 341,9 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-(*S*)-3-(5-бром-3-хлор-2-фторфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноат

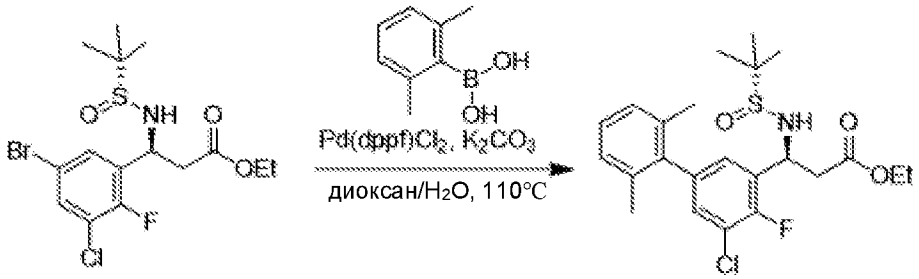


В смесь Zn (13,0 г, 205,5 ммоль, 5,00 *экв.*) в безводном THF (200 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли по каплям хлортриметилсилан (888 мг, 8,22 ммоль, 0,2 *экв.*) и перемешивали при 50°C в атмосфере азота в течение 1 часа. Смесь охлаждали до 20-30°C. При комнатной температуре в атмосфере азота добавляли по каплям этил-2-бромацетат (17,1 г, 102,7 ммоль, 2,50 *экв.*) и перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. В смесь при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли по каплям раствор *(R, E)*-*N*-(5-бром-3-хлор-2-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (14,0 г, 41,1 ммоль, 1,00 *экв.*) в безводном THF (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. В смесь добавляли воду (100 мл) и EtOAc (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре

в течение 5 мин. Смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-(*S*)-3-(5-бром-3-хлор-2-фторфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата в виде желтого масла (12,0 г). Выход 73% (ESI 429,9 $(M+H)^+$).

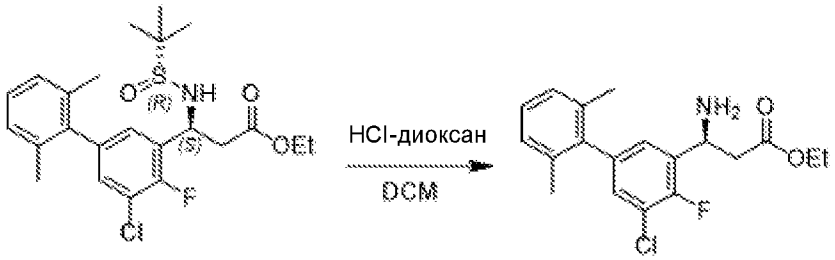
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-(5-бром-3-хлор-2-фторфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата (4,0 г, 9,6 ммоль, 1,00 *экв.*), K_2CO_3 (8,0 г, 57,6 ммоль, 2,0 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,4 г, 1,9 ммоль, 0,1 *экв.*) и (2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (2,8 г, 19,2 ммоль, 2,00 *экв.*) в диоксане (40 мл) и H_2O (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и выливали в 50 мл воды, и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (3,0 г). Выход 71% (ESI 454,1 $(M+H)^+$).

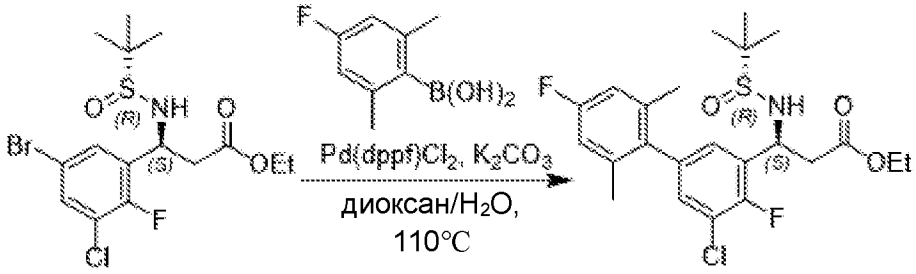
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (3,0 г, 43,66 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (20 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 20 мл, 80 ммоль, 1,8 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(S)-3-амино-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (1,8 г). Выход 78% (ESI 350,0 $[M+H]^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(5-хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

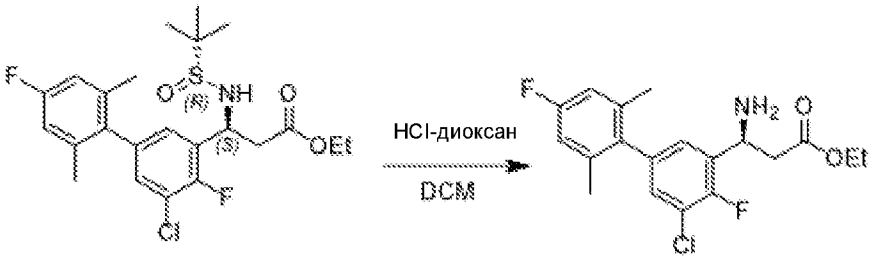
Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(5-хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь этил-(*S*)-3-(5-бром-3-хлор-2-фторфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата (2,0 г, 4,66 ммоль, 1,0 *экв.*) и (4-фтор-2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (940 мг, 5,59 ммоль, 1,2 *экв.*) в диоксане (20 мл) добавляли раствор K_2CO_3 (1,3 г, 9,32 ммоль, 2,0 *экв.*) в H_2O (2 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (341 мг, 0,47 ммоль, 0,1 *экв.*). Смесь нагревали до 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и выливали в воду (50 мл), и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(5-хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (1,2 г). Выход 54% (ESI 472,1 $[M+H]^+$).

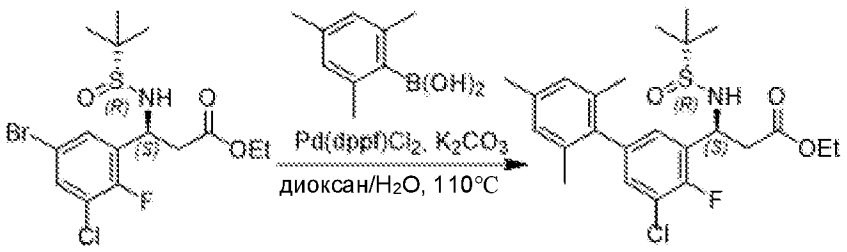
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(5-хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(5-хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (1,2 г, 2,54 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (6 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 3 мл, 12 ммоль, 4,7 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/80 г (A: вода 0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(5-хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (900 мг). Выход 96% (ESI 368,1 $[M+H]^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(5-хлор-4-фтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

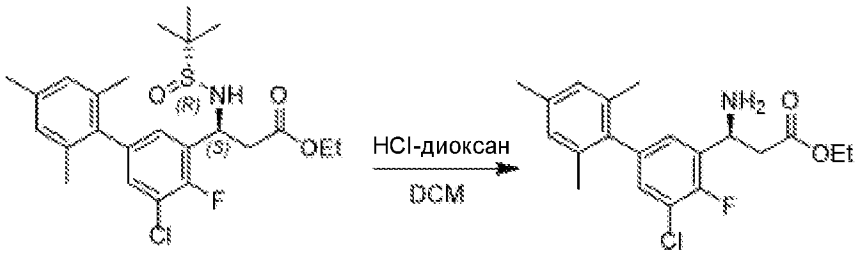
Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(5-хлор-4-фтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-(5-бром-3-хлор-2-фторфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата (2,0 г, 4,66 ммоль, 1,0 *экв.*), мезитилбороновой

кислоты (1,5 г, 9,33 ммоль, 2,0 *экв.*), K_2CO_3 (1,29 г, 9,32 ммоль, 2,0 *экв.*) и $Pd(dppf)Cl_2$ (341 мг, 0,466 ммоль, 0,1 *экв.*) в диоксане (20 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение ночи. После завершения и охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(5-хлор-4-фтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (1,9 г). Выход 87% (ESI 468 $(M+H)^+$).

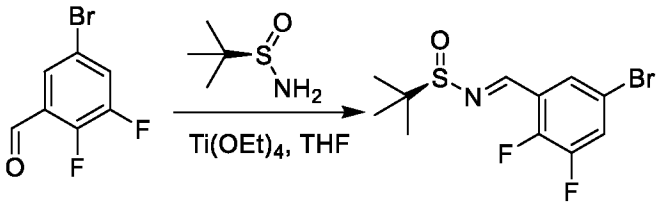
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(5-хлор-4-фтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(5-хлор-4-фтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (1,9 г, 4,06 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (20 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 3 мл, 12 ммоль, 3,0 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(5-хлор-4-фтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (1,3 г). Выход 88% (ESI 364,1 $(M+H)^+$).

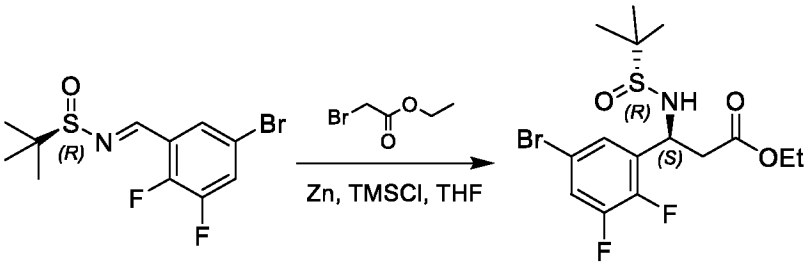
Получение этил-(*S*)-3-(5-бром-2,3-дифторфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата

Стадия 1. (*R*, *E*)-*N*-(5-Бром-2,3-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



В смесь 5-бром-2,3-дифторбензальдегида (4,5 г, 20,36 ммоль, 1,0 *экв.*) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,7 г, 22,40 ммоль, 1,1 *экв.*) в безводном THF (50 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли по каплям $Ti(OEt)_4$ (9,3 г, 40,72 ммоль, 2,0 *экв.*) при поддержании температуры ниже 30°C. Реакционную смесь нагревали до 35°C и перемешивали в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. В смесь добавляли воду (50 мл) и EtOAc (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат разделяли. Органический слой промывали водой (70 мл) и солевым раствором (70 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением *(R, E)-N*-(5-бром-2,3-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (6,0 г). Выход 91% (ESI 325,9 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-(*S*)-3-(5-бром-2,3-дифторфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноат

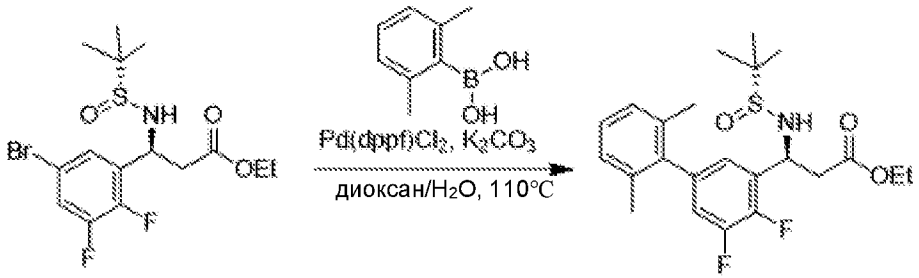


В смесь Zn (3,2 г, 49,2 ммоль, 4,00 *экв.*) в безводном THF (20 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли по каплям хлортриметилсилан (267 мг, 2,46 ммоль, 0,2 *экв.*). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа в атмосфере азота и охлаждали до 20-30°C. При комнатной температуре в атмосфере азота добавляли по каплям этил-2-бромацетат (5,1 г, 30,75 ммоль, 2,50 *экв.*) и затем перемешивали при 60°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. В смесь при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли по

каплям раствор *(R,E)-N*-(5-бром-2,3-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4,0 г, 12,3 ммоль, 1,00 *экв.*) в безводном THF (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. В смесь добавляли воду (150 мл) и EtOAc (150 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат разделяли. Органический слой промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:1) с получением этил-(*S*)-3-(5-бром-2,3-дифторфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата в виде бесцветного масла (2,7 г). Выход 53% (ESI 412,0 $(M+H)^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

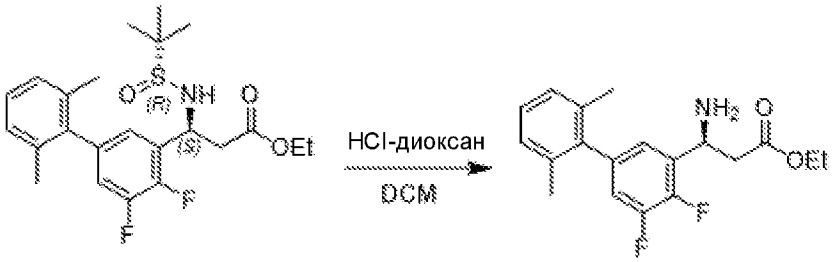
Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-(5-бром-2,3-дифторфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата (1,0 г, 2,4 ммоль, 1,00 *экв.*), K_2CO_3 (664 мг, 4,8 ммоль, 2,0 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (175 мг, 0,24 ммоль, 0,1 *экв.*) и (2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (720 мг, 4,8 ммоль, 2,00 *экв.*) в диоксане (12 мл) и H_2O (1,2 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь выливали в 50 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 2:1) с получением необходимого продукта этил-(*S*)-3-

(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (900 мг). Выход 85% (ESI 438,1 $(M+H)^+$).

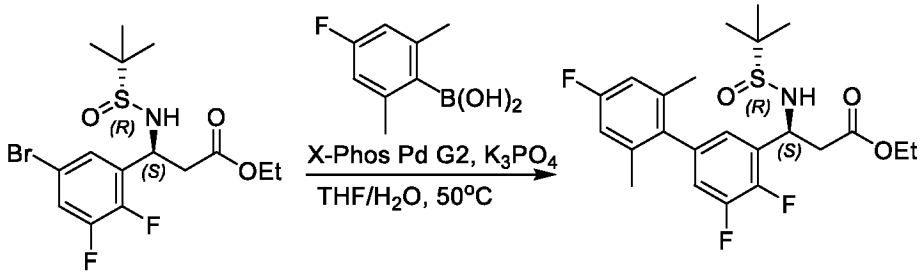
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (900 мг, 2,06 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (4 мл) добавляли HCl-диоксан (4 М, 2 мл, 8,0 ммоль, 3,88 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (800 мг). Выход 90% (ESI 334,1 $[M+H]^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

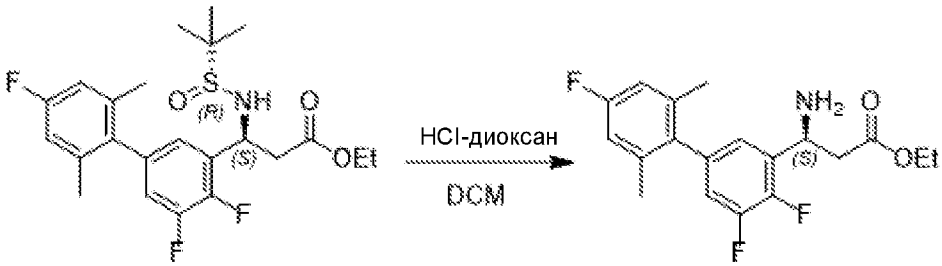
Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-(5-бром-2,3-дифторфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата (1,1 г, 2,68 ммоль, 1,00 *экв.*), K_3PO_4 (1,7 г, 8,04 ммоль, 3,00 *экв.*), X-Phos Pd G2 (212 мг, 0,27 ммоль, 0,10 *экв.*) и (4-фтор-2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (900 мг, 5,36 ммоль, 2,00 *экв.*) в THF (10 мл) и H_2O

(2 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере азота в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь выливали в 50 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде коричневого масла (1 г). Выход 82% (ESI 456,1 $(M+H)^+$).

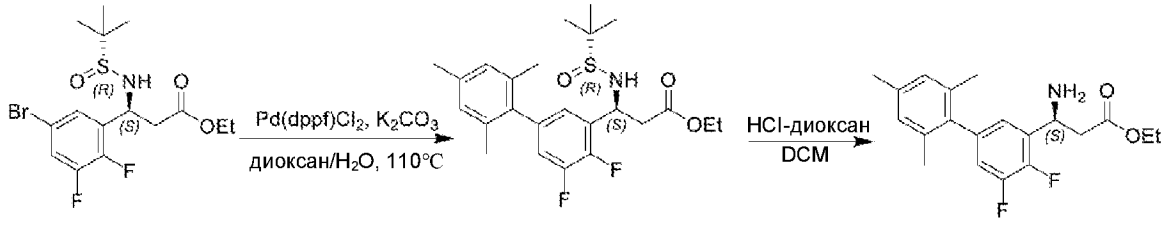
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



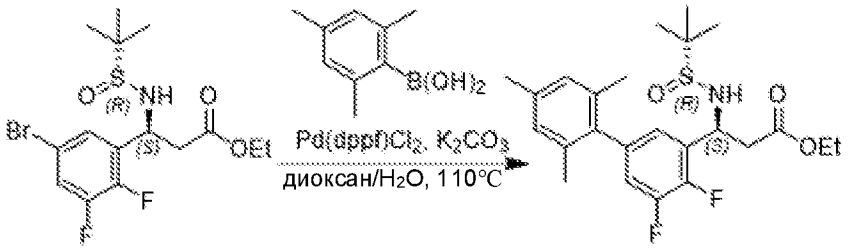
В смесь этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (1,0 г, 2,2 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (4 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 2 мл, 4,0 ммоль, 1,8 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/80 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (750 мг). Выход 97% (ESI 352,1 $[M+H]^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4,5-дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Схема.

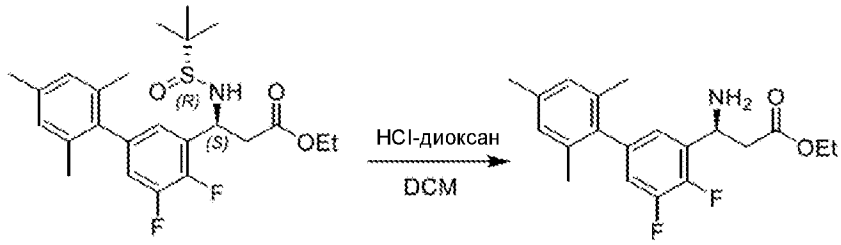


Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,5-дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-(5-бром-2,3-дифторфенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата (1,5 г, 3,65 ммоль, 1,0 *экв.*), мезитилбороновой кислоты (1,2 г, 7,30 ммоль, 2,0 *экв.*), K_2CO_3 (1,5 г, 10,95 ммоль, 3,0 *экв.*) и $Pd(dppf)Cl_2$ (267 мг, 0,365 ммоль, 0,1 *экв.*) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 2:1) с получением этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,5-дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (1,4 г). Выход 85% (ESI 452,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4,5-дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат

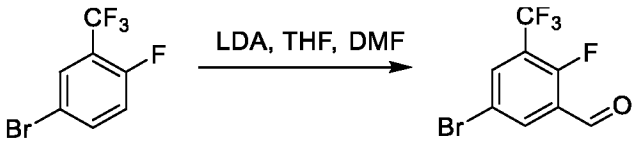


В смесь этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,5-дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (1,4 г, 3,1 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (20 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 2 мл, 8,0 ммоль, 2,58 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной

фазой на колонке C18/120 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(4,5-дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (1,0 г). Выход 93% (ESI 348,1 $(M+H)^+$).

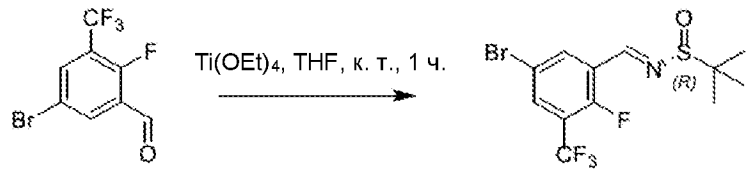
Получение этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата

Стадия 1. 5-Бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензальдегид



В раствор 4-бром-1-фтор-2-(трифторметил)бензола (10,0 г, 41,15 ммоль, 1,00 *экв.*) в безводном THF (50 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям диизопропиламид лития (2,0 M, 30,9 мл, 61,73 ммоль, 1,50 *экв.*) и перемешивали при -78°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Добавляли по каплям *DMF* (15 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Смесь гасили с помощью 1 M водного раствора HCl (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 20:1) с получением 5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензальдегида в виде белого твердого вещества (8,0 г). Выход 72%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,34 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 5,4, 2,4 Гц, 1H), 7,98 (dd, J = 6,1, 2,5 Гц, 1H).

Стадия 2. (*R*, *E*)-*N*-(5-Бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



В смесь 5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензальдегида (8,0 г, 29,50 ммоль, 1,00 *экв.*) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (3,9 г, 32,45 ммоль, 1,1 *экв.*) в безводном THF (100 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли по

каплям $Ti(OEt)_4$ (13,0 г, 59,00 ммоль, 2,00 *экв.*) и поддерживали температуру ниже 30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере азота. LCMS демонстрировала завершение реакции. В смесь добавляли воду (100 мл) и EtOAc (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат разделяли. Органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 5:1) с получением (*R*, *E*)-*N*-(5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (8,0 г). Выход 72% (ESI 373,9 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноат

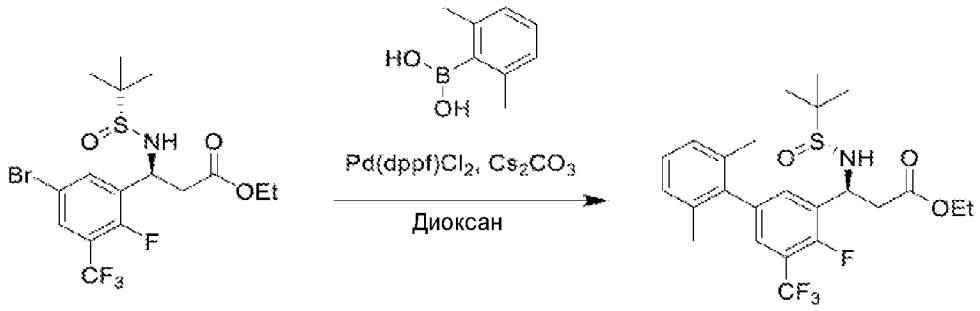


В смесь Zn (5,6 г, 85,6 ммоль, 4,00 *экв.*) в безводном THF (100 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли по каплям хлортриметилсилан (465 мг, 4,28 ммоль, 0,2 *экв.*). Смесь перемешивали при 45°C в течение 1 часа в атмосфере азота и охлаждали до 20-30°C. При комнатной температуре добавляли по каплям этил-2-бромацетат (8,9 г, 53,5 ммоль, 2,50 *экв.*). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа в атмосфере азота и затем охлаждали до комнатной температуры. В смесь при комнатной температуре в атмосфере азота добавляли по каплям раствор (*R*,*E*)-*N*-(5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (8,0 г, 21,4 ммоль, 1,00 *экв.*) в безводном THF (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. В смесь добавляли воду (100 мл) и EtOAc (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (100 мл). Фильтрат разделяли. Органический слой промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата в виде бесцветного масла (6,3 г). Выход 64% (ESI 462,0 $(M+H)^+$).

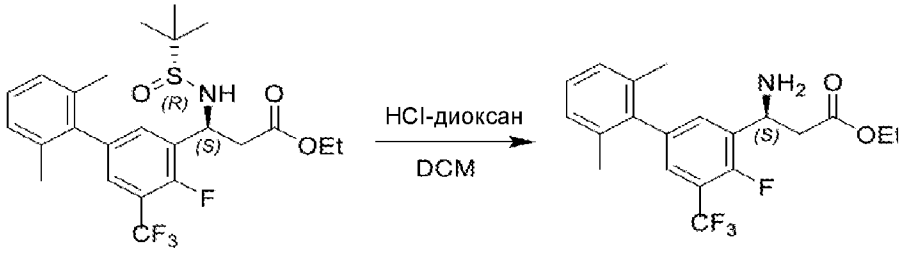
Получение этил-(S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В раствор этил-(S)-3-(5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)пропаноата (3 г, 6,49 ммоль) и (2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (1,46 г, 9,73 ммоль) в диоксане (24 мл) добавляли раствор Cs2CO3 (4,23 г, 12,98 ммоль) в воде (8 мл). Реакционную смесь продували с помощью N2 в течение 5 мин. с последующим добавлением PdCl2(dppf) (0,712 г, 0,973 ммоль) и еще раз продували N2 в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при 70C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли в 250 мл EtOAc, затем промывали с помощью 1 н. HCl (250 мл), насыщ. раствора NaHCO3 (205 мл) и солевого раствора (250 мл). Остаток концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (2,71 г). Выход 86% (ESI 488 (M+H)+).

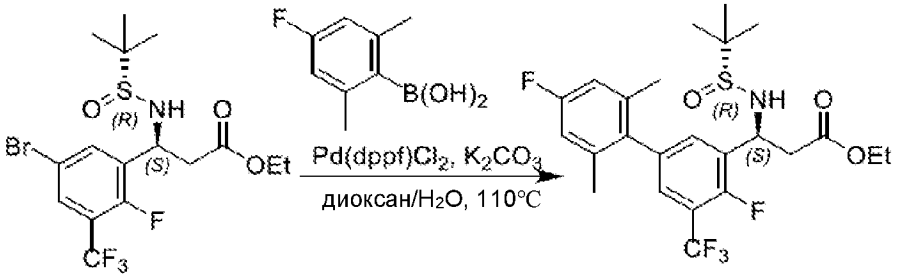
Стадия 2. (S)-Этил-3-амино-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



В раствор (S)-этил-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (0,93 г, 1,9 ммоль, 1,00 *экв.*) в DCM (8 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 1,9 мл, 7,6 ммоль, 4 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением (R)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (0,6 г). Выход 82% (ESI 384,1 $(M+H)^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

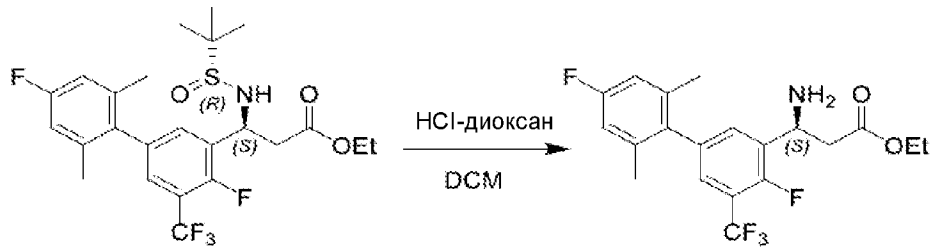
Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)пропаноата (2,0 г, 4,3 ммоль, 1,00 *экв.*), K_2CO_3 (1,8 г, 12,9 ммоль, 3,00 *экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (315 мг, 0,43 ммоль, 0,10 *экв.*) и (4-фтор-2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (1,1 г, 6,45 ммоль, 1,50 *экв.*) в диоксане (50 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь выливали в 50 мл воды, экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4,

фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:1) с получением этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (1,4 г). Выход 64% (ESI 506,0 $(M+H)^+$).

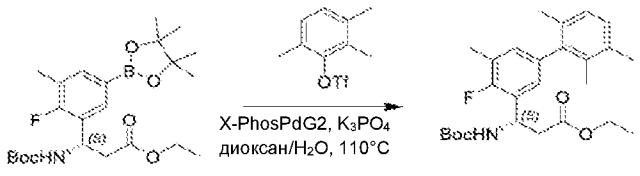
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь этил-(*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (1,4 г, 2,77 ммоль, 1,0 *экв.*) в DCM (10 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 6 мл, 24,0 ммоль, 8,66 *экв.*). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(S)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (880 мг). Выход 79% (ESI 402,1 $[M+H]^+$).

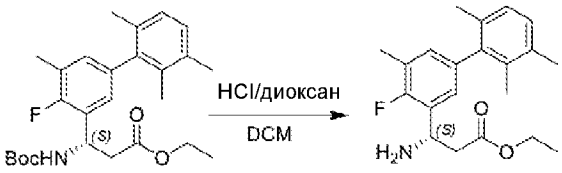
Получение (*S*)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',3',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата

Стадия 1. (*S*)-Этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фтор-2',3',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат



В смесь (*S*)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (3,0 г, 6,7 ммоль), 2,3,6-триметилфенилтрифторметансульфоната (2,2 г, 8,0 ммоль) и K_3PO_4 (4,3 г, 20,1 ммоль) в диоксане (30 мл) и H_2O (3 мл) добавляли X-Phos Pd G2 (550 мг, 0,7 ммоль). Смесь нагревали до 110°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Добавляли воду (50 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 2:1) с получением (*S*)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фтор-2',3',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде темного твердого вещества (1,7 г). Выход 57% (ESI 344,1 $[M+H-100]^+$).

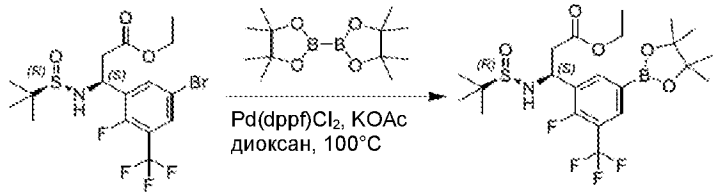
Стадия 2. (*S*)-Этил-3-амино-3-(4-фтор-2',3',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат



В смесь (*S*)-этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фтор-2',3',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата (1,7 г, 3,8 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 5 мл, 20,0 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) с получением (*S*)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',3',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (1,0 г). Выход 76% (ESI 344,1 $[M+H]^+$).

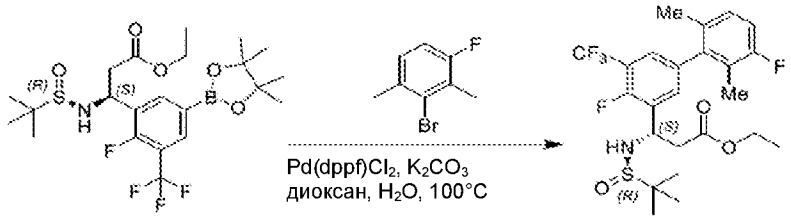
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-(5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)пропаноата (2,8 г, 6,1 ммоль), KOAc (1,8 г, 18,3 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (446 мг, 0,61 ммоль) и (4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,3 г, 9,15 ммоль) в диоксане (30 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в 50 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:1) с получением этил-(*S*)-3-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил)пропаноата в виде бесцветного масла (2,6 г). Выход 84% (ESI 510,1 $(M+H)^+$).

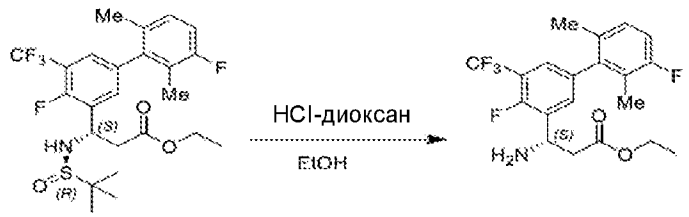
Стадия 2. Этил-(*S*)-3-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(3',4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил)пропаноата (600 мг, 1,2 ммоль), K_2CO_3 (497 мг, 3,6 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (88 мг, 0,12 ммоль) и 2-бром-4-фтор-1,3-диметилбензола (363,6 мг, 1,8 ммоль) в диоксане (6 мл) и H_2O (0,6 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в 20 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали

посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:1) с получением этил-(*S*)-3-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(3',4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (460 мг). Выход 77% (ESI 506,1 $(M+H)^+$).

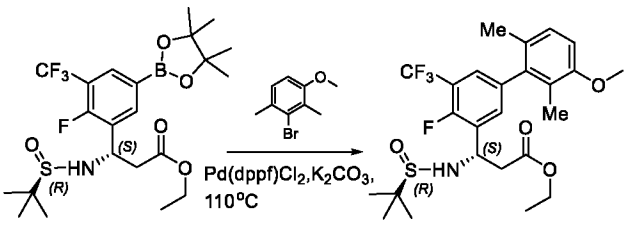
Стадия 3. Этил-(*S*)-3-амино-3-(3',4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь этил-(*S*)-3-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(3',4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (460 мг, 0,91 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 2 мл, 8,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода/0,05% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(3',4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (230 мг). Выход 63% (ESI 402,1 $[M+H]^+$).

Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

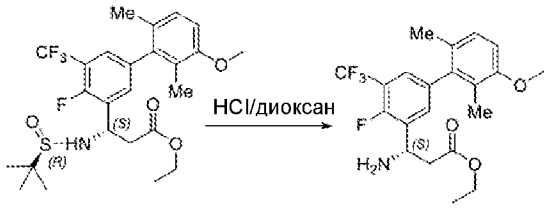
Стадия 1. ((S)-Этил-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (S)-этил-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил)пропаноата (600 мг, 1,18 ммоль), K_2CO_3 (488 мг, 3,54 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (43 мг, 0,06 ммоль) и 2-бром-4-

метокси-1,3-диметилбензола (300 мг, 1,42 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в 50 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:2) с получением (S)-этил-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (400 мг). Выход 65% (ESI 518,3 $(M+H)^+$).

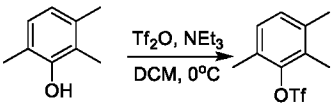
Стадия 2. (S)-Этил-3-амино-3-(4-фтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



В смесь (S)-этил-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (400 мг, 0,77 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 1 мл, 4,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) с получением (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (200 мг). Выход 63% (ESI 414,1 $[M+H]^+$).

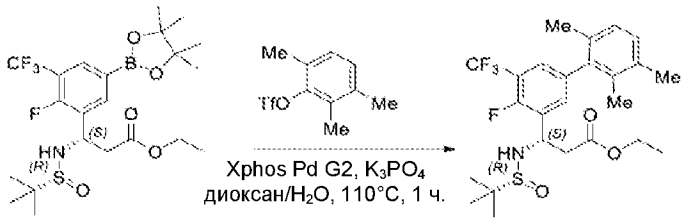
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. 2,3,6-Триметилфенилтрифторметансульфонат



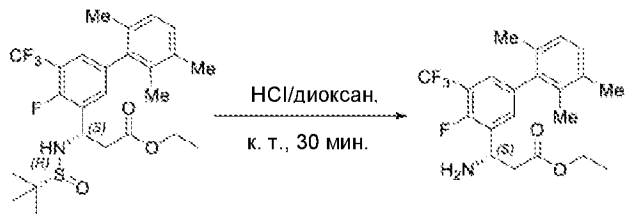
В смесь 2,3,6-триметилфенола (5 г, 36,8 ммоль), NEt_3 (9,3 г, 92,0 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C добавляли по каплям Tf_2O (15,6 г, 55,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды и экстрагировали с помощью DCM (100 x 3 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир) с получением 2,3,6-триметилфенилтрифторметансульфоната в виде бесцветного масла (8 г). Выход 80% (ESI 269,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (S)-Этил-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



В смесь (S)-этил-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)фенил)пропаноата (400 мг, 0,79 ммоль), 2,3,6-триметилфенилтрифторметансульфоната (253 мг, 0,94 ммоль) и K_3PO_4 (502 мг, 2,37 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли Xphos Pd G2 (63 мг, 0,08 ммоль). Смесь нагревали до 110°C в течение 30 мин. в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 2:1) с получением (S)-этил-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде темного твердого вещества (300 мг). Выход 76% (ESI 502,1 $[M-100+H]^+$).

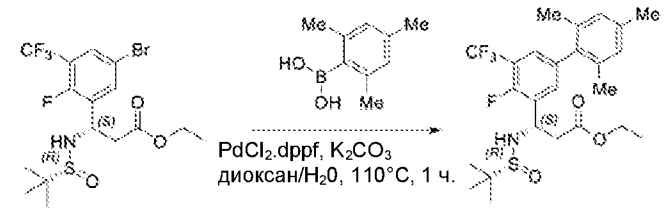
Стадия 3. (S)-Этил-3-амино-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



В смесь (S)-этил-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (300 мг, 0,6 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли HCl-диоксан (4 н., 1 мл, 2,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) с получением (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (170 мг). Выход 71% (ESI 398,1$(M+H)^+$).

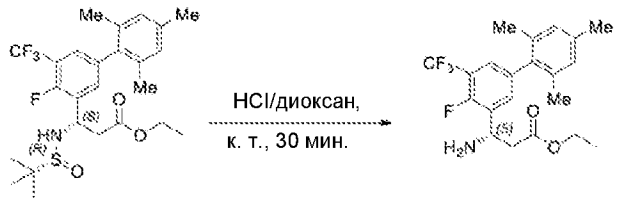
Получение этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. (S)-Этил-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



В смесь (S)-этил-3-(5-бром-2-фтор-3-(трифторметил)фенил)-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропаноата (461 мг, 1,0 ммоль), мезитилбороновой кислоты (197 мг, 1,2 ммоль) и K_2CO_3 (414 мг, 3,0 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (73 мг, 0,1 ммоль). Смесь нагревали до 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 2:1) с получением (S)-этил-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде темного твердого вещества (400 мг). Выход 80% (ESI 502,1 $[M-100+H]^+$).

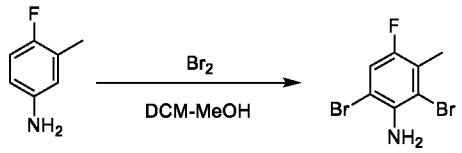
Стадия 2. (S)-Этил-3-амино-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



В смесь (S)-этил-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (400 мг, 0,8 ммоль) в DCM (1 мл) и EtOH (2 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 2 мл, 8 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде желтого масла (350 мг, неочищенный). (ESI 398,1 $[M+H]^+$).

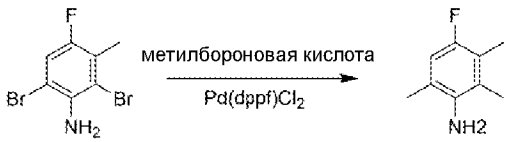
Получение этил-(3S)-3-амино-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. 2,6-Дибром-4-фтор-3-метиланилин



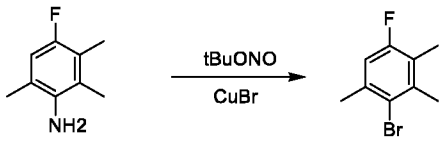
В смесь 4-фтор-3-метиланилина (50,0 г, 400 ммоль) в MeOH (120 мл) и DCM (120 мл) при комнатной температуре в течение 1,5 часа добавляли по каплям бром (52 мл, 1,0 моль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли 1 н. водный раствор $Na_2S_2O_3$ (300 мл) и этилацетат (500 мл) и перемешивали в течение 10 мин., затем осторожно повышали основность с помощью 1 н. водного раствора Na_2CO_3 (300 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью 1 н. водного раствора $Na_2S_2O_3$ (300 мл) и солевого раствора (200 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,6-дибром-4-фтор-3-метиланилина в виде белого твердого вещества (80 г). Выход 70,7% (ESI 284,0$[M+H]^+$).

Стадия 2. 4-Фтор-2,3,6-триметиланилин



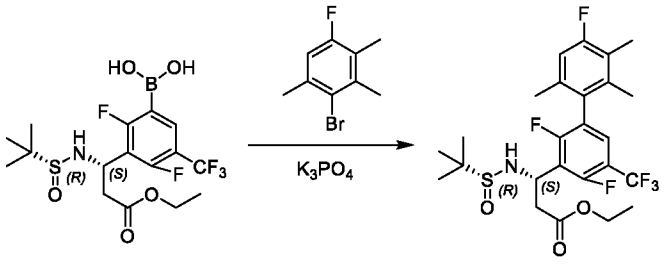
В раствор этил-2,6-дибром-4-фтор-3-метиланилина (50,0 г, 273 ммоль) в диоксане (500,0 мл) и воде (50 мл) добавляли метилбороновую кислоту (49,0 г, 819 ммоль), K_2CO_3 (111,0 г, 819 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) дихлорида и дихлорметана (10,0 г, 13,65 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:5) с получением 4-фтор-2,3,6-триметиланилина в виде бесцветного масла (20,0 г). Выход 47,6% (ESI 154,3 $(M+H)^+$).

Стадия 3. 2-Бром-5-фтор-1,3,4-триметилбензол



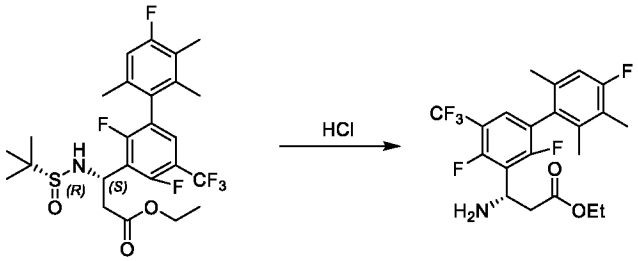
В смесь 4-фтор-2,3,6-триметиланилина (3,8 г, 24,8 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли t-BuONO (3,8 г, 37,2 ммоль) при 0°C, затем добавляли CuBr (4,3 г, 29,7 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир) с получением 2-бром-5-фтор-1,3,4-триметилбензола в виде бесцветного масла (1,3 г). Выход 33,9%.

Стадия 4. Этил-(3S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь (3-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-этокси-3-оксопропил)-2,4-дифтор-5-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (1,5 г, 3,3 ммоль), 2-бром-5-фтор-1,3,4-триметилбензола (950 мг, 4,3 ммоль), K_3PO_4 (2,1 г, 9,9 ммоль), X-Phos Pd G2 (285 мг, 0,33 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. в атмосфере N2. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл X 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-(3S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (380 мг) в виде желтого масла. Выход 21,3% (ESI 538,0$(M+H)^+$).

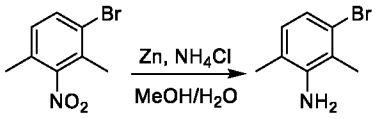
Стадия 5. Этил-(3S)-3-амино-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В раствор этил-(3S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (380 мг, 0,70 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(3S)-3-амино-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (340 мг), применяемого непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 100% (ESI 434,2 $[M+H]^+$).

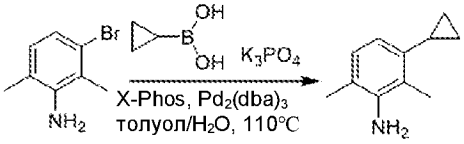
Получение этил-(3S)-3-амино-3-(3'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. 3-Бром-2,6-диметиланилин



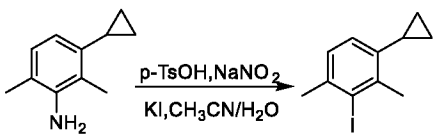
В смесь 1-бром-2,4-диметил-3-нитробензола (3,0 г, 13,0 ммоль) в MeOH (30 мл) и H_2O (3 мл) при 0°C добавляли NH_4Cl (2,1 г, 39,0 ммоль) и Zn (8,5 г, 130,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:2) с получением 3-бром-2,6-диметиланилина в виде коричневого твердого вещества (2,0 г). Выход 77% (ESI 200,1 $[M+H]^+$).

Стадия 2. 3-Циклопропил-2,6-диметиланилин



Смесь 3-бром-2,6-диметиланилина (1,5 г, 7,5 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (3,2 г, 37,5 ммоль), X-Phos (357,5 мг, 0,75 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (343,4 мг, 0,38 ммоль) и K_3PO_4 (4,8 г, 22,5 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 5:1) с получением 3-циклопропил-2,6-диметиланилина в виде бесцветного масла (1,1 г). Выход 91% (ESI 162,2 $[M+H]^+$).

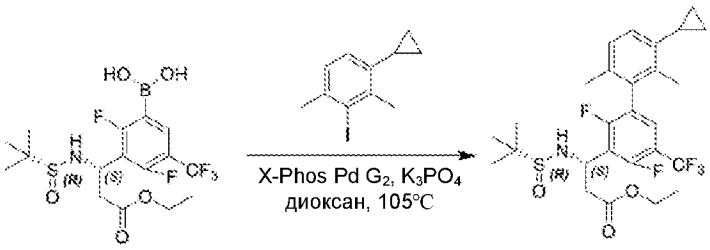
Стадия 3. 1-Циклопропил-3-йод-2,4-диметилбензол



В смесь 3-циклопропил-2,6-диметиланилина (1,1 г, 6,8 ммоль) в CH_3CN (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (5,9 г, 34,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор $NaNO_2$ (703,8 мг, 10,2 ммоль) в H_2O (2 мл) и смесь перемешивали 0°C в течение 1 часа. Затем в реакционную смесь добавляли KI (3,4 г, 20,4 ммоль) и перемешивали

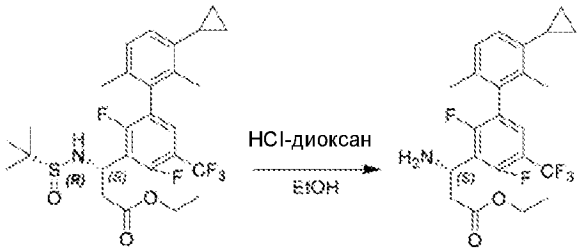
при 0°C в течение 2 часов. После завершения добавляли воду (20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир) с получением 1-циклопропил-3-йод-2,4-диметилбензола в виде бесцветного масла (240 мг), применяемого без дополнительной очистки. Выход 13%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,98 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 0,95 – 0,86 (m, 2H), 0,62 – 0,55 (m, 2H).

Стадия 4. Этил-(3*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(3'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь (3-((*S*)-1-(((*R*)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-этокси-3-оксопропил)-2,4-дифтор-5-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (350 мг, 0,79 ммоль), 1-циклопропил-3-йод-2,4-диметилбензола (240 мг, 0,88 ммоль), X-Phos Pd G2 (62,1 мг, 0,08 ммоль) и K_3PO_4 (503,1 мг, 2,37 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 105°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 3:2) с получением этил-(3*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(3'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде коричневого масла (270 мг). Выход 63% (ESI 546,2 $[M+H]^+$).

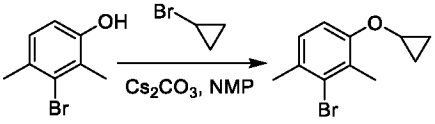
Стадия 5. Этил-(3*S*)-3-амино-3-(3'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь этил-(3*S*)-3-(((*R*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3-(3'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (270,0 мг, 0,49 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 2 мл, 8,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(3*S*)-3-амино-3-(3'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (210,0 мг), применяемого без дополнительной очистки. Выход 96% (ESI 442,2 $[M+H]^+$).

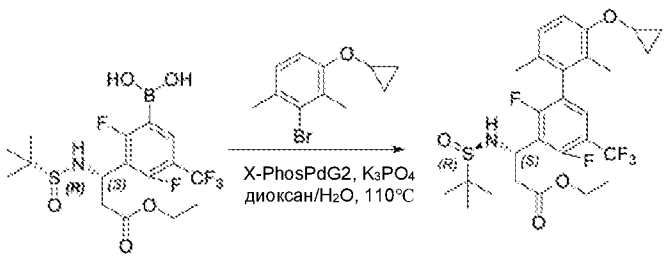
Получение (3*S*)-этил-3-амино-3-(3'-циклопропокси-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата

Стадия 1. 2-Бром-4-циклопропокси-1,3-диметилбензол



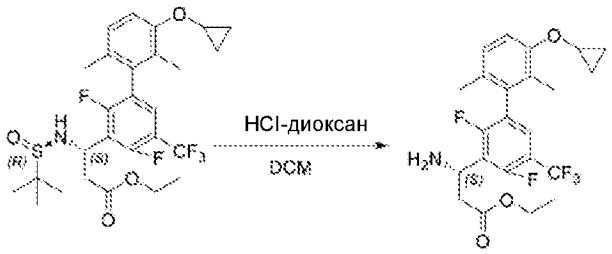
Смесь 3-бром-2,4-диметилфенола (1,0 г, 4,98 ммоль), бромциклопропана (3,0 г, 24,8 ммоль) и Cs_2CO_3(4,9 г, 14,9 ммоль) в NMP (20 мл) перемешивали при 140°C в течение 20 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в NH_4Cl (водн.) (20 мл). Раствор экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл x 2), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир) с получением 2-бром-4-циклопропокси-1,3-диметилбензола в виде бесцветного масла (1,0 г). Выход 83%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,07 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 0,79 – 0,73 (m, 4H).

Стадия 2. (3*S*)-Этил-3-(3'-циклопропокси-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-((*R*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропаноат



В смесь 3-((*S*)-1-((*R*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-этокси-3-оксопропил)-2,4-дифтор-5-(трифторметил)фенилбороновой кислоты (400 мг, 0,9 ммоль), 2-бром-4-циклопропокси-1,3-диметилбензола (260 мг, 1,1 ммоль) и K_3PO_4 (636 мг, 3,0 ммоль) в диоксане (5 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли X-Phos Pd G2 (79 мг, 0,1 ммоль). Смесь нагревали до 110°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Добавляли воду (10 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 2:1) с получением (3*S*)-этил-3-(3'-циклопропокси-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропаноата в виде темного твердого вещества (300 мг). Выход 59% (ESI 562,1 $[M+H]^+$).

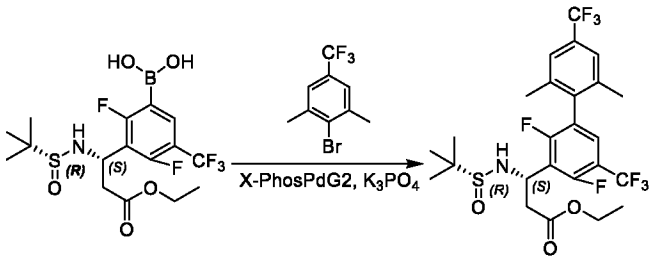
Стадия 3. (3*S*)-Этил-3-амино-3-(3'-циклопропокси-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



В смесь (3*S*)-этил-3-(3'-циклопропокси-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-((*R*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропаноата (300 мг, 0,53 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли 4 M HCl-диоксан (0,5 мл, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством обращенной фазы на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-амино-3-(3'-циклопропокси-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (150 мг). Выход 62% (ESI 458,1 $[M+H]^+$).

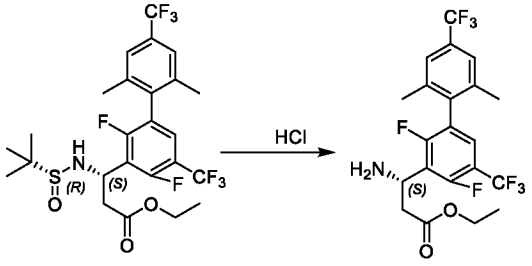
Получение этил-(S)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-4',5-бис(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-4',5-бис(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь (3-((S)-1-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-этокси-3-оксопропил)-2,4-дифтор-5-(трифторметил)фенил)бороновой кислоты (900 мг, 2,0 ммоль), K_3PO_4 (1,06 г, 5,0 ммоль), X-Phos Pd G2 (157 мг, 0,2 ммоль) и 2-бром-1,3-диметил-5-(трифторметил)бензола (607 мг, 2,4 ммоль) в диоксане (20 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в 50 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (50 x 3 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:2) с получением этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-4',5-бис(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (730 мг). Выход 63,6% (ESI 574,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-(S)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-4',5-бис(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат

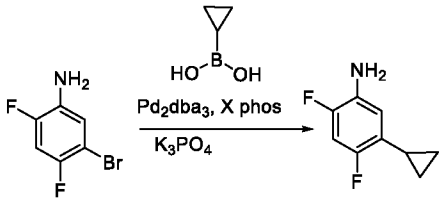


В смесь этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-4',5-бис(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (730 мг, 1,27

ммоль) в DCM (4 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 1 мл, 4,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) с получением этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-4',5-бис(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (280 мг). Выход 47% (ESI 470,0 $[M+H]^+$).

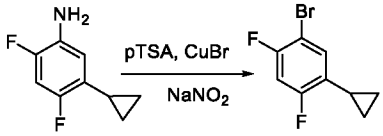
Получение этил-(S)-3-(3-бром-5-циклопропил-2,6-дифторфенил)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)пропаноата

Стадия 1. 5-Циклопропил-2,4-дифторанилин



В раствор 5-бром-2,4-дифторанилина (15,0 г, 72,1 ммоль) в толуоле (50 мл) и H_2O (55 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли X-phos (1,7 г, 3,6 ммоль), Pd_2dba_3 (3,3 г, 3,6 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (12,4 г, 144,2 ммоль) и K_3PO_4 (30,9 г, 144,2 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением 5-циклопропил-2,4-дифторанилина в виде белых твердых веществ (12,0 г). Выход 92% (ESI 170,2 $(M+H)^+$).

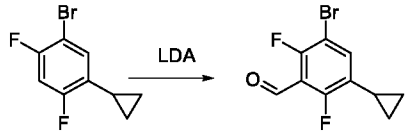
Стадия 2. 1-Бром-5-циклопропил-2,4-дифторбензол



В смесь 5-циклопропил-2,4-дифторанилина (12,0 г, 71,0 ммоль) и CuBr (25,5 г, 177,5 ммоль) в ACN (200 мл) и H_2O (40 мл) при 0°C добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (54,0 г, 284,0 ммоль) и затем перемешивали в течение 1 часа. В смесь добавляли по каплям раствор $NaNO_2$ (7,3 г, 106,5 ммоль) в H_2O (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл x 3). Органический слой промывали солевым

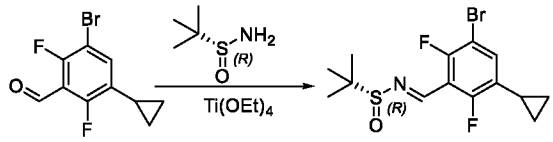
раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир) с получением 1-бром-5-циклопропил-2,4-дифторбензола (7,0 г, выход: 42%) в виде бесцветного масла.

Стадия 3. 3-Бром-5-циклопропил-2,6-дифторбензальдегид



В раствор 1-бром-5-циклопропил-2,4-дифторбензола (7,0 г, 30,0 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C добавляли по каплям LDA (22,6 мл, 45,2 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям DMF (5 мл) и перемешивали при -78°C в течение еще 1 ч. Реакционную смесь нагревали до к. т., и гасили с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl (20 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 3-бром-5-циклопропил-2,6-дифторбензальдегида в виде желтого масла без дополнительной очистки (6,5 г, выход: 88%).

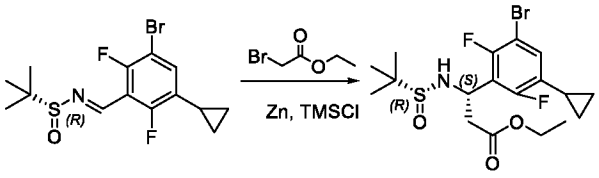
Стадия 4. (R,E)-N-(3-Бром-5-циклопропил-2,6-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



В смесь 3-бром-5-циклопропил-2,6-дифторбензальдегида (7,3 г, 29,4 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4,3 г, 35,3 ммоль) в безводном THF (50 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли по каплям $Ti(OEt)_4$ (10,0 г, 44,1 ммоль). В ходе добавления температуру поддерживали ниже 30°C. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 часа. В смесь добавляли воду (100 мл) и EtOAc (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл),

высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 5:1) с получением (R,E)-N-(3-бром-5-циклопропил-2,6-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде желтого масла (6,3 г). Выход 61% (ESI 364,0 $(M+H)^+$, 366,0 $(M+2+H)^+$).

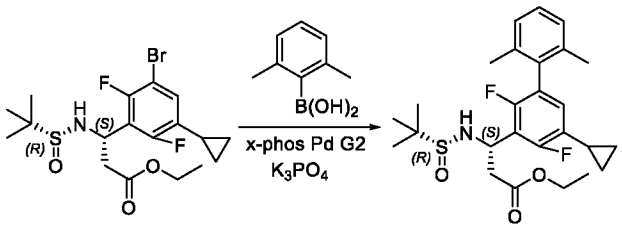
Стадия 5. Этил-(S)-3-(3-бром-5-циклопропил-2,6-дифторфенил)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)пропаноат



В смесь Zn (10,0 г, 149,3 ммоль) в безводном THF (100 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли по каплям хлортриметилсилан (1,0 г, 9,8 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Эту смесь затем охлаждали до 20-30°C. При комнатной температуре добавляли по каплям этил-2-бромацетат (12,4 г, 74,3 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. В смесь при комнатной температуре добавляли по каплям раствор (R,E)-N-(3-бром-5-циклопропил-2,6-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (9,0 г, 24,7 ммоль) в безводном THF (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В смесь добавляли воду (100 мл) и EtOAc (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Органический слой промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 2:1) с получением этил-(S)-3-(3-бром-5-циклопропил-2,6-дифторфенил)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)пропаноата в виде бесцветного масла (7,1 г). Выход 78% (ESI 452,0 $(M+H)^+$, 454,0 $(M+2+H)^+$).

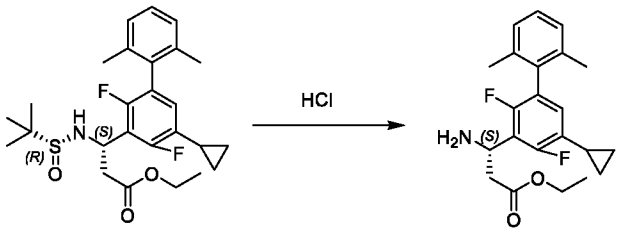
Получение этил-(S)-3-амино-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(S)-3-(3-бром-5-циклопропил-2,6-дифторфенил)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)пропаноата (800,0 мг, 1,77 ммоль), (2,6-диметилфенил)бороновой кислоты (380,0 мг, 2,3 ммоль), X-Phos Pd G2 (133,0 мг, 0,17 ммоль) и K_3PO_4 (1,1 г, 5,31 ммоль) в толуоле (7 мл) и H_2O (0,7 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир:EtOAc = 3:1) с получением этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (700,0 мг, выход 83%) в виде светло-желтой пены (ESI 478,2 $[M+H]^+$).

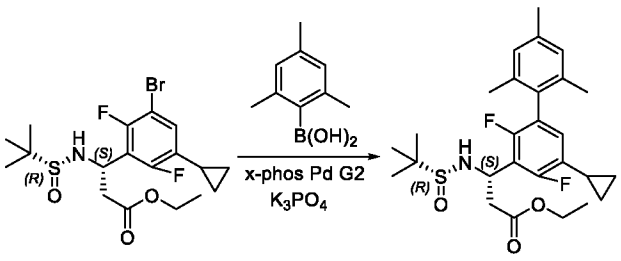
Стадия 2. Этил-(S)-3-амино-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В раствор этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (700,0 мг, 1,47 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 1,9 мл, 7,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(S)-3-амино-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида в виде желтого твердого вещества (500 мг). Выход 91% (ESI 374,2 $(M+H)^+$).

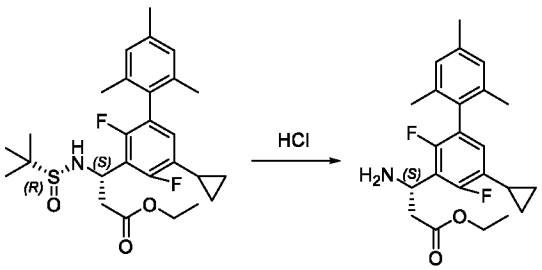
Получение этил-(S)-3-амино-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. (*S*)-Этил-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)-3-((*R*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропаноат



В смесь (*S*)-этил-3-(3-бром-5-циклопропил-2,6-дифторфенил)-3-((*R*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропаноата (600 мг, 1,3 ммоль), мезитилбороновой кислоты (246 мг, 1,5 ммоль) и K_3PO_4 (848 мг, 43,0 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли X-Phos Pd G2 (79 мг, 0,1 ммоль). Смесь нагревали до 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 2:1) с получением (*S*)-этил-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)-3-((*R*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропаноата в виде темного твердого вещества (400 мг). Выход 80% (ESI 492,1 $[M-100+H]^+$).

Стадия 2. Этил-(S)-3-амино-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат

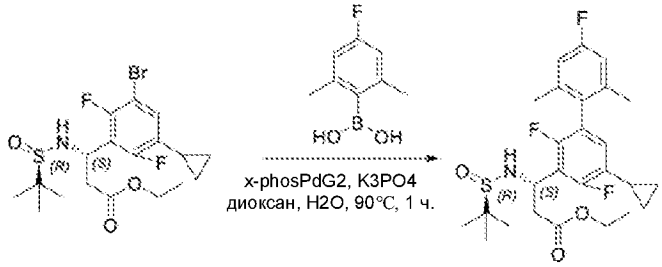


В смесь (*S*)-этил-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)-3-((*R*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропаноата (550 мг, 1,12 ммоль) в DCM (1 мл) и EtOH (2 мл) добавляли 4 M HCl-диоксан (2 мл, 5,0 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Затем смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(S)-3-

амино-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (360 мг, неочищенное), применяемого непосредственно в следующей реакции. (ESI 388,1 $(M+H)^+$).

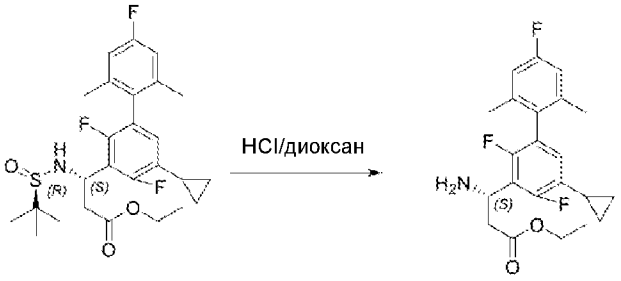
Получение этил-(S)-3-амино-3-(5-циклопропил-2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(5-циклопропил-2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



В смесь этил-(S)-3-(3-бром-5-циклопропил-2,6-дифторфенил)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)пропаноата (700 мг, 1,55 ммоль), 4-фтор-2,6-диметилфенилбороновой кислоты (260 мг, 1,55 ммоль) и K_3PO_4 (657 мг, 3,1 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли X-Phos Pd G2 (117 мг, 0,16 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 5:1) с получением этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(5-циклопропил-2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бледно-желтого масла (420,0 мг). Выход 54,6% (ESI 496,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-(S)-3-амино-3-(5-циклопропил-2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат

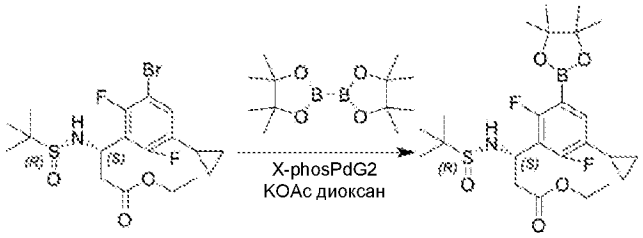


Смесь этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(5-циклопропил-2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (420 мг, 0,85 ммоль) в HCl-

диоксане (4 М, 3 мл, 12 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением этил-(S)-этил-3-амино-3-(5-циклопропил-2,4,4'-трифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (290 мг), применяемого без дополнительной очистки. Выход 87,4% (ESI 392,1 $[M+H]^+$).

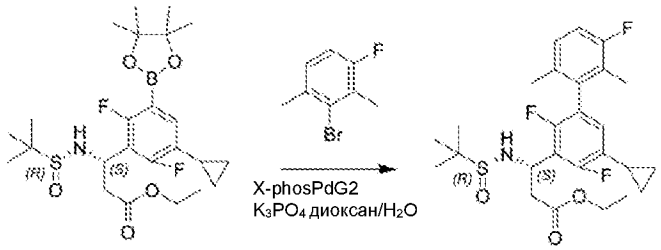
Получение этил-(3*S*)-3-амино-3-(5-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата

Стадия 1. Этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(3-циклопропил-2,6-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат



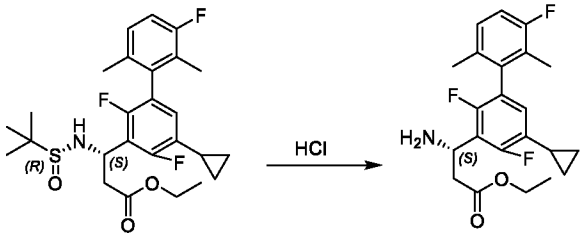
Смесь этил-(S)-3-(3-бром-5-циклопропил-2,6-дифторфенил)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)пропаноата (800 мг, 1,8 ммоль), KOAc (529 мг, 5,4 ммоль), Xphos-PdG_2 (142 мг, 0,18 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (686 мг, 2,7 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в 15 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (15 x 3 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:1) с получением этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(3-циклопропил-2,6-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата в виде бесцветного масла (500 мг). Выход 56% (ESI 500,2 $(M+H)^+$)

Стадия 2. Этил-(3S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(5-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(3-циклопропил-2,6-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (500 мг, 1,0 ммоль), K_3PO_4 (636 мг, 3,0 ммоль), Xphos-PdG_2 (78,7 мг, 0,1 ммоль) и 2-бром-4-фтор-1,3-диметилбензола (263 мг, 1,3 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в 15 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (15 x 3 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:1) с получением этил-(3S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(5-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (200 мг). Выход 40% (ESI 496,2 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-(3*S*)-3-амино-3-(5-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



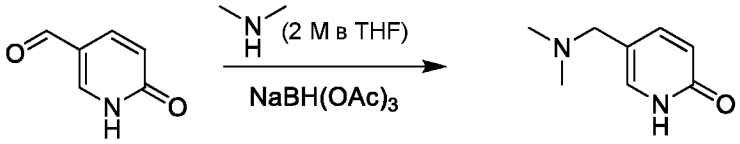
В смесь этил-(3S)-3-(((R)-трет-бутилсульфинил)амино)-3-(5-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (200 мг, 0,4 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли HCl-диоксан (4 M, 2 мл, 8,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-амино-3-(5-циклопропил-2,3',4-

трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде масла (120 мг). Выход 76% (ESI 392,2 $[M+H]^+$).

Пример 2B. Получение промежуточных соединений

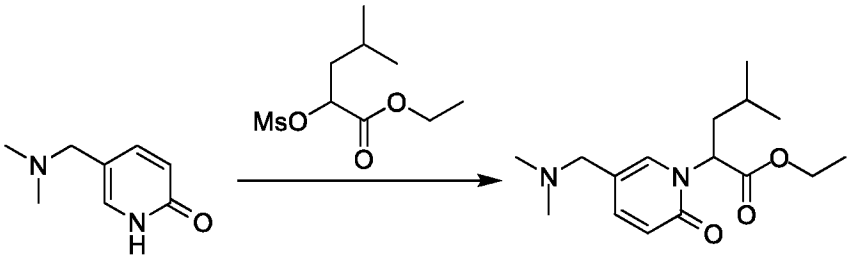
Получение 2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. 5-((Диметиламино)метил)пиридин-2(1H)-он



Смесь 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (2 г, 16,2 ммоль), диметиламина (2 M в THF, 4 мл) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли частями $NaBH(OAc)_3$ (5,2 г, 24,39 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюент A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, элюент B: MeOH, градиент A->B 0~100%) с получением 5-((диметиламино)метил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого масла (1 г). Выход 41% (ESI 153 $(M+H)^+$).

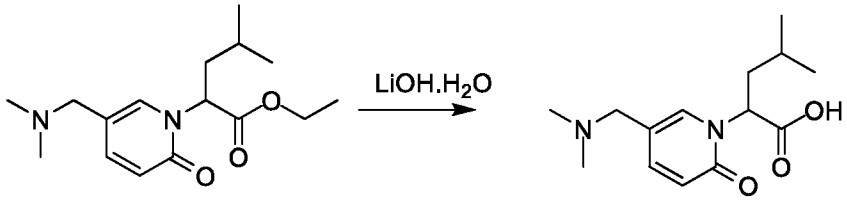
Стадия 2. Этил-2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-((диметиламино)метил)пиридин-2(1H)-она (500 мг, 3,28 ммоль), K_2CO_3 (1,36 г, 9,86 ммоль) и этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (1,17 г, 4,93 ммоль) в CH_3CN (20 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:2) с получением этил-2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксопиридин-

1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (300 мг). Выход 31% (ESI 295 $(M+H)^+$).

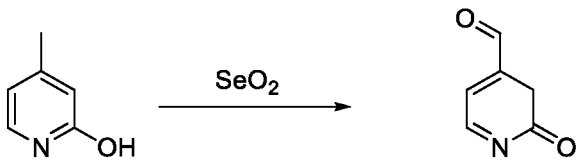
Стадия 3. 2-(5-((Диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (300 мг, 1,02 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (120 мг, 3,02 ммоль) в метаноле (2 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH = 3. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC в условиях A (30–80% MeCN) с получением 2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (100 мг). Выход 37% (ESI 267 $(M+H)^+$).

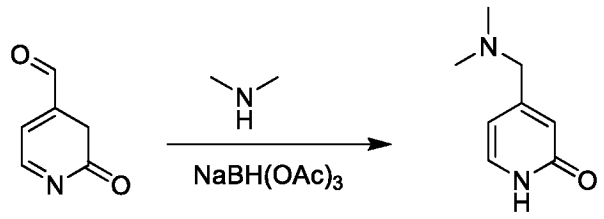
Получение 2-(4-((диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. 2-Оксо-2,3-дигидропиридин-4-карбальдегид



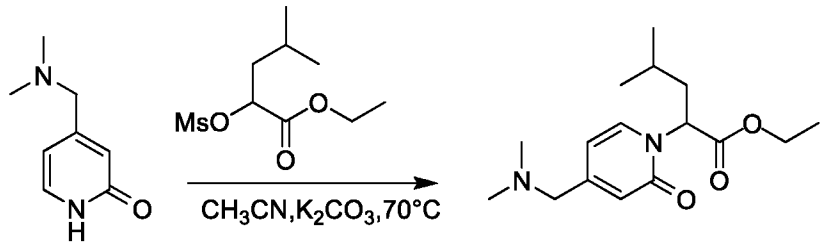
Смесь 4-метилпиридин-2-ола (3 г, 27,5 ммоль) и SeO_2 (4 г, 35,8 ммоль) в диоксане (40 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение ночи и фильтровали. Фильтрат удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH = 1: 10) с получением 2-оксо-2,3-дигидропиридин-4-карбальдегида в виде желтого масла (300 мг). Выход 9% (ESI 124 $(M+H)^+$).

Стадия 2. 4-((Диметиламино)метил)пиридин-2(1H)-он



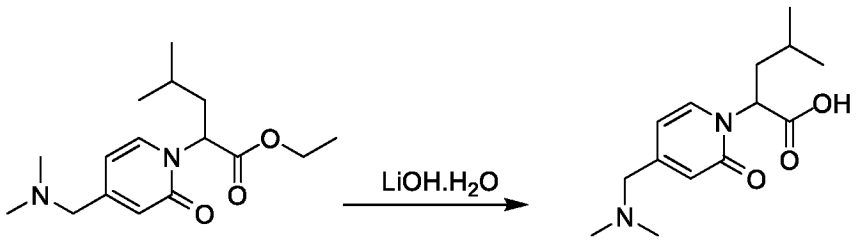
Смесь 2-оксо-2,3-дигидропиридин-4-карбальдегида (300 мг, 2,4 ммоль), диметиламина (2 М в THF, 6 мл) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли частями $NaBH(OAc)_3$ (775,6 мг, 3,65 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюент А: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, элюент В: MeOH, градиент A->B 0~100%) с получением 4-((диметиламино)метил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого масла (150 мг). Выход 41% (ESI 153 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-2-(4-((диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 4-((диметиламино)метил)пиридин-2(1H)-она (150 мг, 0,98 ммоль), K_2CO_3 (409 мг, 2,96 ммоль) и этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (350 мг, 1,47 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:2) с получением этил-2-(4-((диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (100 мг). Выход 35% (ESI 295 $(M+H)^+$).

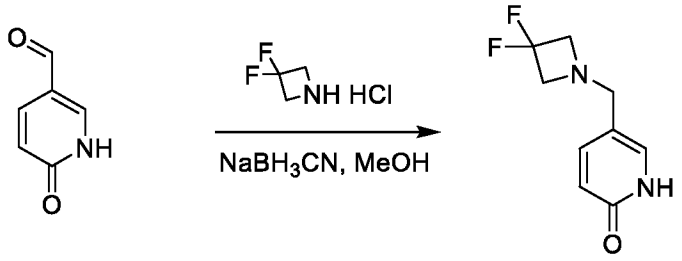
Стадия 4. 2-(4-((Диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(4-((диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (100 мг, 0,33 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (40 мг, 1,01 ммоль) в метаноле (2 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением 2-(4-((диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (80 мг). Выход 90% (ESI 267 $(M+H)^+$).

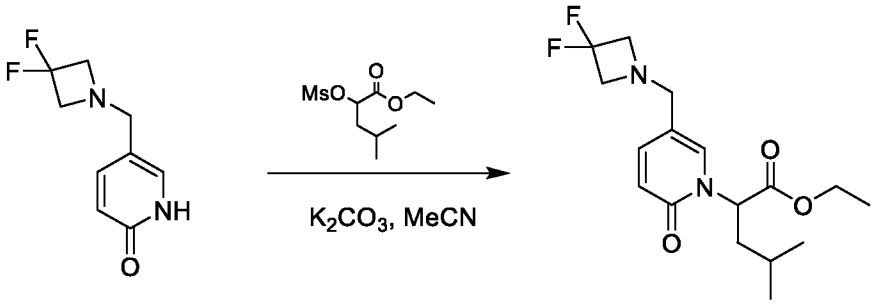
Получение кислоты 3. 2-(5-((3,3-Дифторазетидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановая кислота

Стадия 1. 5-((3,3-Дифторазетидин-1-ил)метил)пиридин-2(1*H*)-он



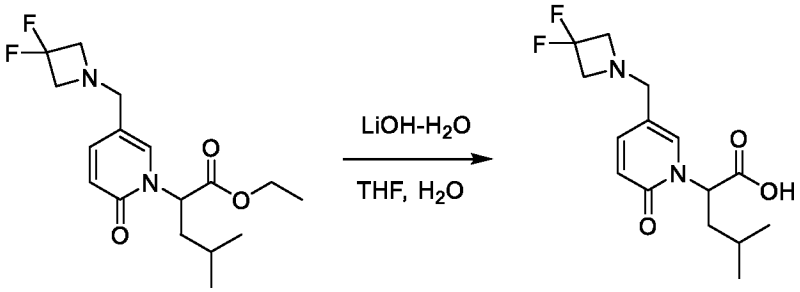
Смесь 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (153 мг, 1,24 ммоль) и 3,3-дифторазетидина гидрохлорид (193 мг, 1,49 ммоль) в MeOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли $NaBH_3CN$ (231 мг, 3,73 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением неочищенного 5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пиридин-2(1*H*)-она в виде белого твердого вещества (248 мг), применяемого без дополнительной очистки. (ESI 201,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-2-(5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)пиридин-2(1H)-она (248 мг, 1,24 ммоль), этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (443 мг, 1,86 ммоль) и K_2CO_3 (514 мг, 3,72 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали с помощью MeCN (5 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 2:1) с получением этил-2-(5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде бесцветного масла (150 мг). Выход 36% (ESI 343,1 $(M+H)^+$).

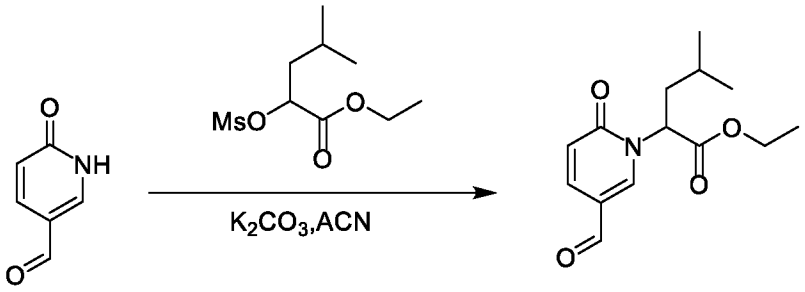
Стадия 3. 2-(5-((3,3-Дифторазетидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат (151 мг, 0,44 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (28 мг, 0,66 ммоль) в THF (3 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением 2-(5-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (138 мг), применяемого без дополнительной очистки. Выход 100% (ESI 315,1 $(M+H)^+$).

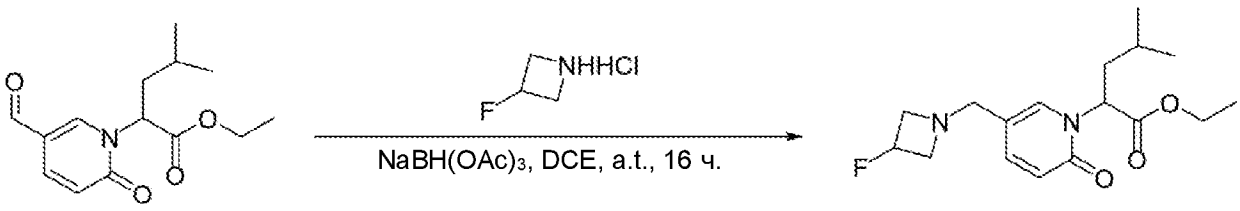
Получение 4-метил-2-(5-(морфолинометил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-формил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



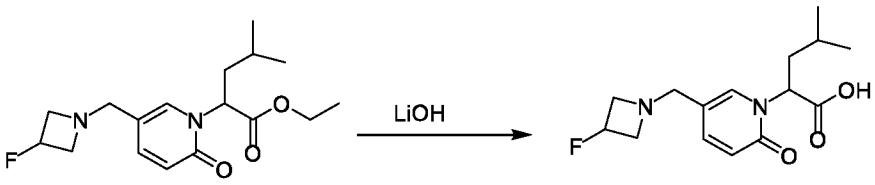
Смесь 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегида (400 мг, 3,2 ммоль), этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (1 г, 4,2 ммоль) и K_2CO_3 (1,1 г, 8 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали с помощью MeCN (5 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-2-(5-формил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде бесцветного масла (650 мг). Выход 70% (ESI 266,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-2-(5-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-2-(5-формил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (300 мг, 1,13 ммоль) и 3-фторазетидина гидрохлорида (251 мг, 2,26 ммоль) в DCE (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (959 мг, 4,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением этил-2-(5-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде бесцветного масла (264 мг). Выход 72% (ESI 325,2 $(M+H)^+$).

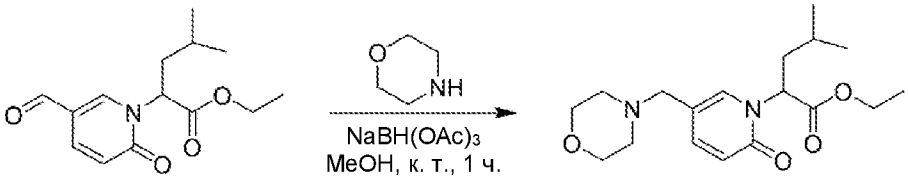
Стадия 3. 2-(5-((3-Фторазетидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(5-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (264 мг, 0,81 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (171 мг, 4 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением 2-(5-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (217 мг). Выход 90% (ESI 297,1 $(M+H)^+$).

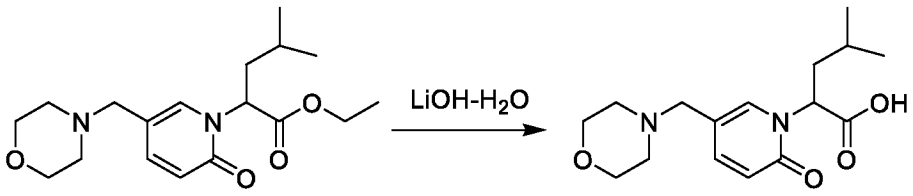
Получение 4-метил-2-(5-(морфолинометил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты

Стадия 1. Этил-4-метил-2-(5-(морфолинометил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентаноат



Смесь этил-2-(5-формил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (300 мг, 1,13 ммоль) и морфолина (147 мг, 1,70 ммоль) в DCE (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (715 мг, 3,39 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 2:1) с получением этил-4-метил-2-(5-(морфолинометил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентаноата в виде желтого масла (150 мг). Выход 39% (ESI 337,2 $(M+H)^+$).

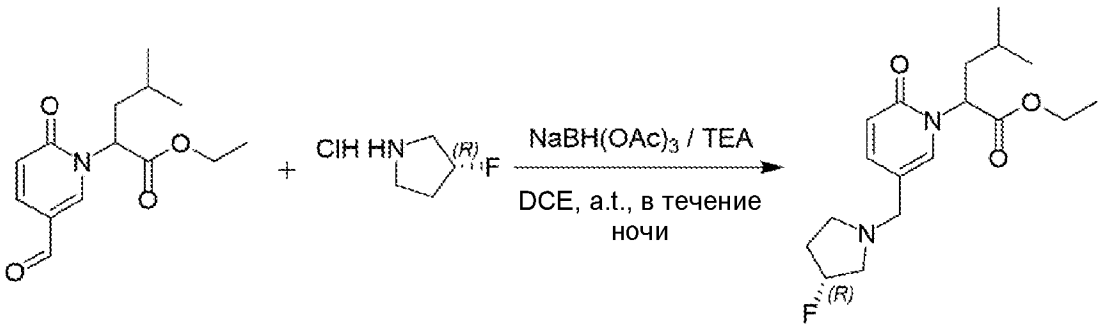
Стадия 2. 4-Метил-2-(5-(морфолинометил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентановая кислота



Этил-4-метил-2-(5-(морфолинометил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентаноат (150 мг, 0,45 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (56 мг, 1,34 ммоль) в THF (3 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 4-метил-2-(5-(морфолинометил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты в виде белого твердого вещества (110 мг). Выход 80% (ESI 309,3 $(M+H)^+$).

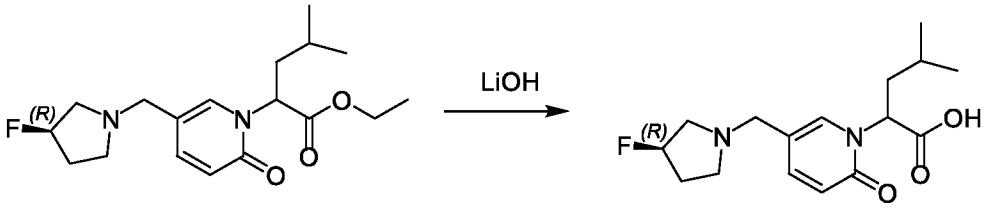
Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-(((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-2-(5-формил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (300 мг, 1,13 ммоль), (R)-3-фторпирролидина гидрохлорида (284 мг, 2,26 ммоль) и триэтиламина (0,31 мл, 2,26 ммоль) в DCE (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (959 мг, 4,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением этил-2-(5-(((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде бесцветного масла (237 мг). Выход 62% (ESI 339,2 $(M+H)^+$).

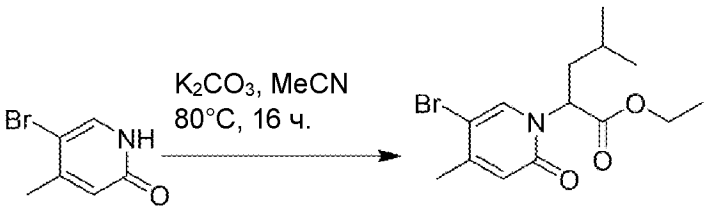
Стадия 2. 2-(5-(((R)-3-Фторпирролидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(5-(((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (426 мг, 1,13 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (237 мг, 5,65 ммоль) в EtOH (6 мл) и H_2O (0,6 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением 2-(5-(((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (348 мг). Выход 99% (ESI 311,1 $(M+H)^+$).

Получение 2-(5-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

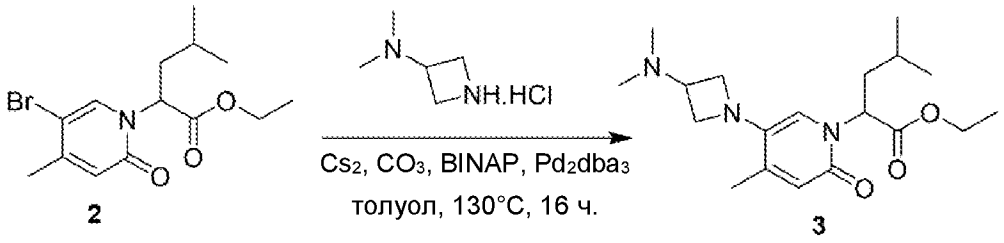
Стадия 1. Этил-2-(5-бром-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-бром-4-метилпиридин-2(1H)-она (3,0 г, 16 ммоль, 1,0 *экв.*), K_2CO_3 (4,4 г, 32 ммоль, 2,0 *экв.*) и этил-4-метил-2-((метилсульфонил)окси)пентаноата (5,7 г, 24 ммоль, 1,5 *экв.*) в CH_3CN (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь фильтровали и промывали с помощью CH_3CN (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:1) с получением этил-2-(5-бром-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (4,5 г). Выход 85% (ESI 330 $(M+H)^+$). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46 (s, 1H), 6,49 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 5,67

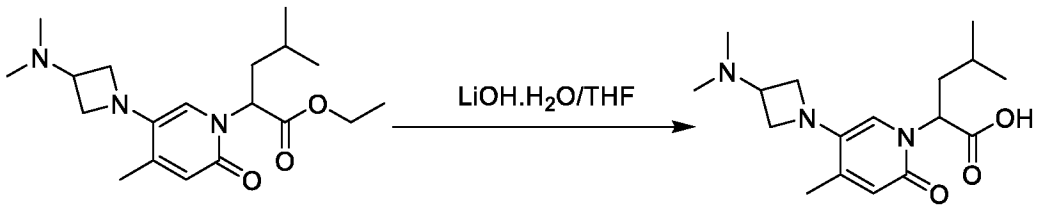
(dd, *J* = 10,6, 5,3 Гц, 1H), 4,20 (qd, *J* = 7,1, 0,8 Гц, 2H), 2,24 (d, *J* = 0,8 Гц, 3H), 1,97 – 1,93 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 1H), 1,51 – 1,43 (m, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H), 0,95 (t, *J* = 6,3 Гц, 6H).

Стадия 2. Этил-2-(5-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В раствор этил-2-(5-бром-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (2,0 г, 6,06 ммоль, 1,0 *экв.*), N,N-диметилазетидин-3-амина дигидрохлорида (1,57 г, 9,07 ммоль, 1,5 *экв.*) и $CsCO_3$ (8,0 г, 24,5 ммоль, 4,0 *экв.*) в толуоле (50 мл) добавляли BINAP (376 мг, 0,606 ммоль, 0,1 *экв.*) и Pd_2dba_3 (250 мг, 0,27 ммоль, 0,05 *экв.*) в атмосфере N_2 и затем нагревали до 120°C в течение 3 ч. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (20 мл) и EtOH (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-2-(5-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (1,4 г). Выход 66% (ESI 350 $(M+H)^+$).

Стадия 3. 2-(5-(3-(Диметиламино)азетидин-1-ил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота

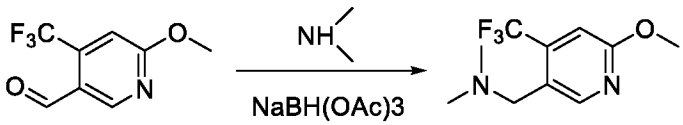


Этил-2-(5-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (1,4 г, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (840 мг, 20,0 ммоль, 5,0 *экв.*) в THF (20 мл) и воде (6 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. MeOH удаляли и водный материал подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 4. Смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой в нейтральных условиях

(A: вода, B: MeOH, 60% B) с получением 2-(5-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (800 мг). Выход 62% (ESI 322 $(M+H)^+$). 1H- ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 6,75 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,45–5,38 (m, 1H), 3,87–3,28 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,17–2,42 (m, 6H), 2,19–2,06 (m, 3H), 1,24–1,19 (m, 1H), 0,85–0,74 (m, 6H).

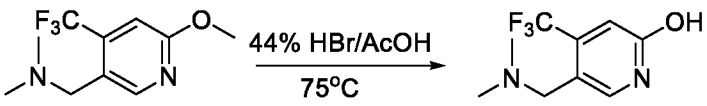
Получение 2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. 1-(6-Метокси-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-*N*,*N*-диметилметанамин



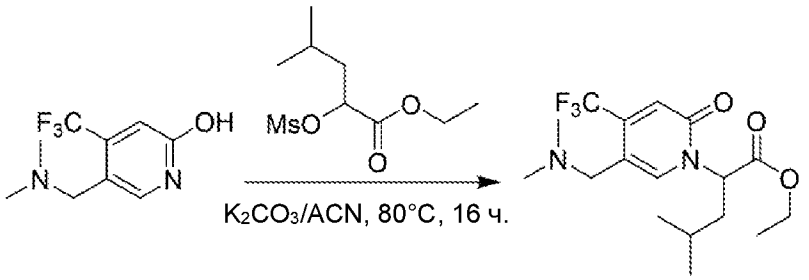
Смесь 6-метокси-4-(трифторметил)никотинальдегида (0,5 г, 2,44 ммоль), диметиламина (2,0 M в THF, 1,5 мл, 2,92 ммоль) в DCE (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,03 г, 4,88 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением 1-(6-метокси-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилметанамина в виде желтого масла (220 мг). Выход 38% (ESI 235,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. 5-((Диметиламино)метил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ол



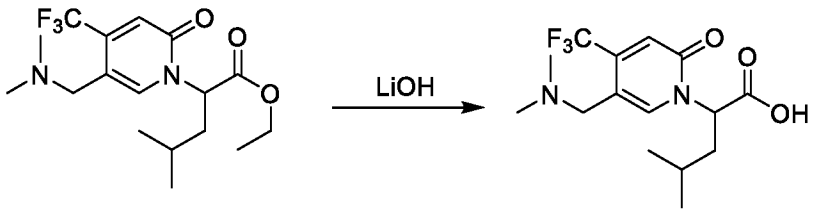
Смесь 1-(6-метокси-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилметанамина (220 мг, 0,94 ммоль) в 33% HBr/AcOH (10 мл) нагревали при 75°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли *n vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 5-((диметиламино)метил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ола в виде красного твердого вещества (180 мг). Выход 87% (ESI 221,1 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-((диметиламино)метил)-4-(трифторметил)пиридин-2-ола (150 мг, 0,68 ммоль), этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (194 мг, 0,816 ммоль) и K_2CO_3 (281,5 мг, 2,04 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (170 мг). Выход 68% (ESI 363,1 $(M+H)^+$).

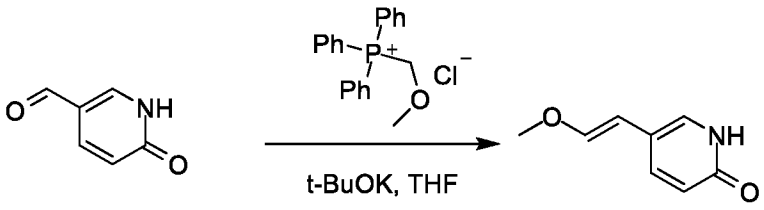
Стадия 4. 2-(5-((Диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (170 мг, 0,47 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (98,7 мг, 2,35 ммоль) в MeOH (10 мл) и H_2O (2 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (120 мг). Выход 76% (ESI 335,2 $(M+H)^+$).

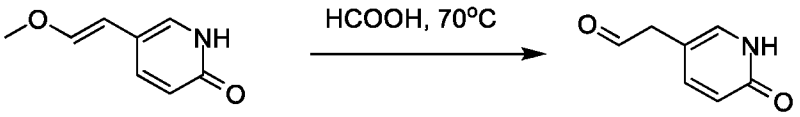
Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. 5-(2-Метоксивинил)пиридин-2(1H)-он



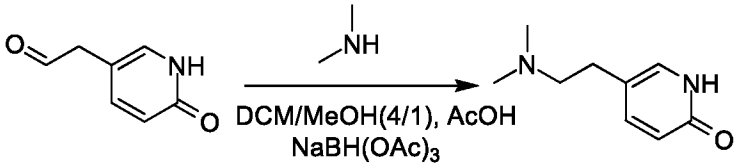
Смесь (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (12,5 г, 36,6 ммоль), t-BuOK (6,83 г, 61 ммоль) в диоксане (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбальдегид (3 г, 24,4 ммоль) в 20 мл THF. Смесь перемешивали в течение 16 ч. при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли 80 мл воды. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл x 2) *и* водную фазу концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюент A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, элюент B: MeOH, градиент A->B 0~100%) с получением 5-(2-метоксивинил)пиридин-2(1H)-она в виде красного масла (1,3 г). Выход 35% (ESI 152,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. 2-(6-Оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетальдегид



5-(2-Метоксивинил)пиридин-2(1H)-он (1,2 г, 7,95 ммоль) обрабатывали с помощью HCOOH (20 мл) при 70°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением неочищенного продукта 2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетальдегида в виде красного масла (0,8 г, неочищенное). (ESI 138,3 $(M+H)^+$).

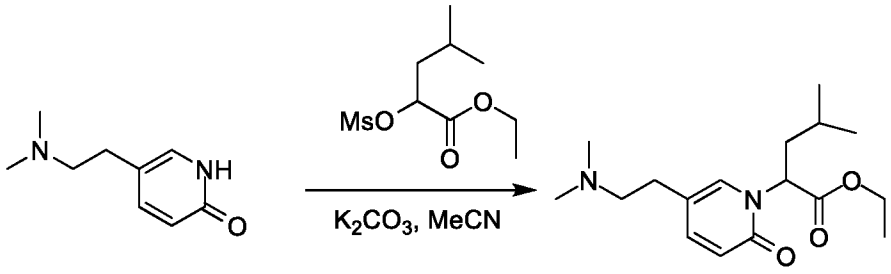
Стадия 3. 5-(2-(Диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-он



Смесь метил-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетальдегида (750 мг, 5,47 ммоль), AcOH (394 мг, 6,56 ммоль) и диметиламина (40% в воде) (1,23 г, 10,94 ммоль) в DCM (10 мл) и MeOH (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (2,32 г, 10,94 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток

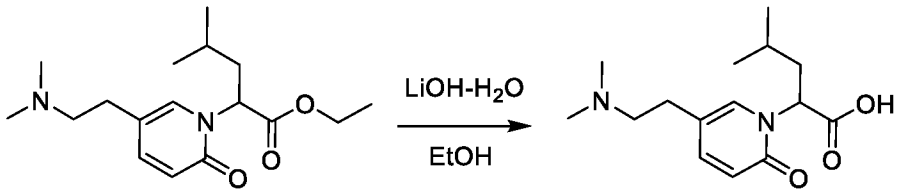
очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 2:1) с получением 5-(2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого масла (500 мг). Выход 55% (ESI 167,2 $(M+H)^+$).

Стадия 4. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь метил-5-(2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-она (500 мг, 3 ммоль), этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (1,07 г, 4,5 ммоль) и K_2CO_3 (828 мг, 6 ммоль) в MeCN (15 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 1:2) с получением метил-этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде белого твердого вещества (100 мг). Выход 11% (ESI 309,2 $(M+H)^+$).

Стадия 5. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота

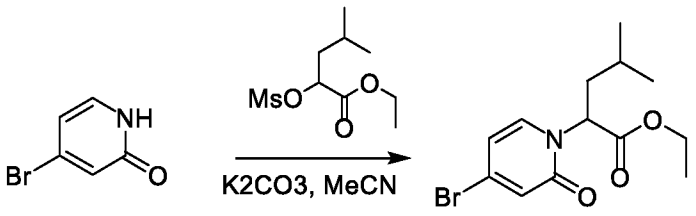


Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (100 мг, 0,32 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (54 мг, 1,28 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (элюент A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, элюент B: MeOH, градиент A->B 0~100%) с получением 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белых твердых веществ

(70 мг). Выход 78% (ESI 281,2 $(M+H)^+$).

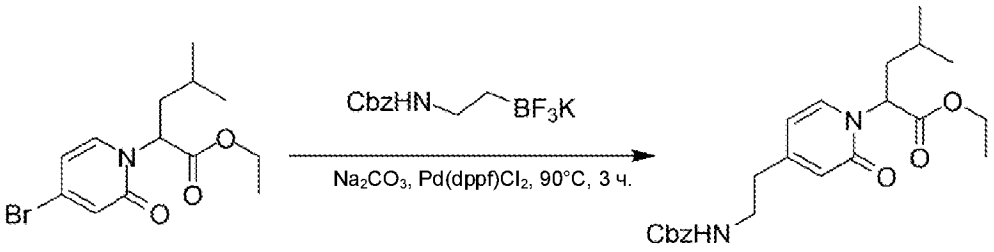
Получение 2-(4-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 4-бромпиридин-2(1H)-она (1,2 г, 6,94 ммоль), K_2CO_3 (1,92 г, 13,88 ммоль) и этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (1,98 г, 8,33 ммоль) в CH_3CN (20 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-2-(4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (1,6 г). Выход 73% (ESI 316,1 $(M+H)^+$).

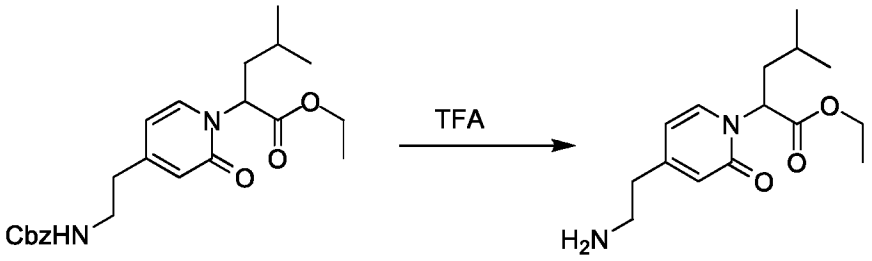
Стадия 2. Этил-2-(4-(2-(бензилоксикарбониламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-2-(4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (1,6 г, 5,0 ммоль), калия бензил-N-[2-(трифторборали)этил]карбамата (1,71 г, 6 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (366 мг, 0,5 ммоль) и Na_2CO_3 (1,06 г, 10 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(4-(2-(бензилоксикарбониламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (700 мг). Выход 35% (ESI 415,1 $(M+H)^+$).

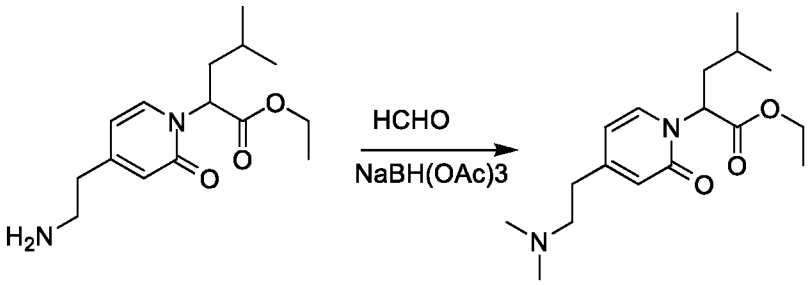
Стадия 3. Этил-2-(4-(2-аминоэтил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-

метилпентаноат



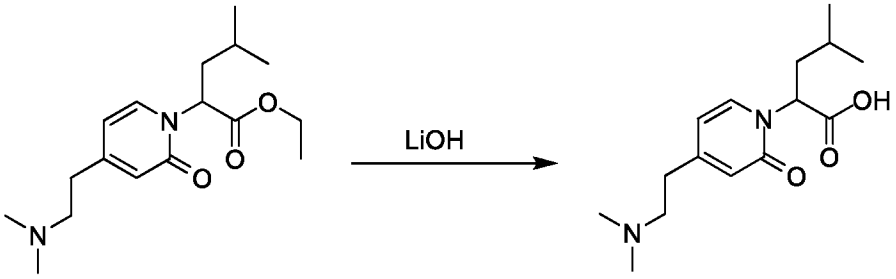
Этил-2-(4-(2-(бензилоксикарбониламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (0,7 г, 1,7 ммоль) обрабатывали с помощью TFA (10 мл) при 50°C в течение 4 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(4-(2-аминоэтил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде красного масла (0,4 г). Выход 84%. (ESI 281,2 $(M+H)^+$).

Стадия 4. Этил-2-(4-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-2-(4-(2-аминоэтил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (400 мг, 1,43 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCHO (37% в H_2O, 1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,21 г, 5,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(4-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (400 мг). Выход 91% (ESI 309,2 $(M+H)^+$).

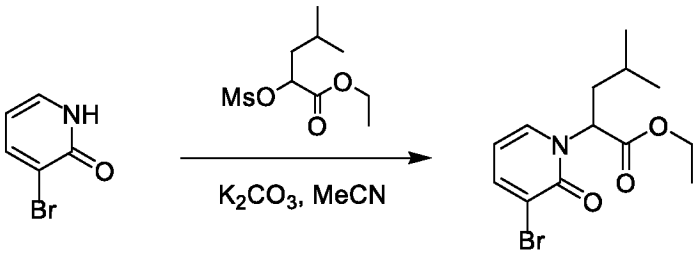
Стадия 5. 2-(4-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(4-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (400 мг, 1,3 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (218 мг, 5,2 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(4-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (310 мг). Выход 85% (ESI 281,2 $(M+H)^+$).

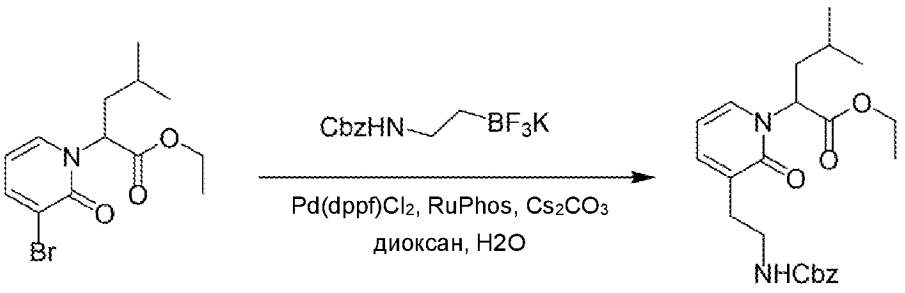
Получение 2-(3-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(3-бром-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



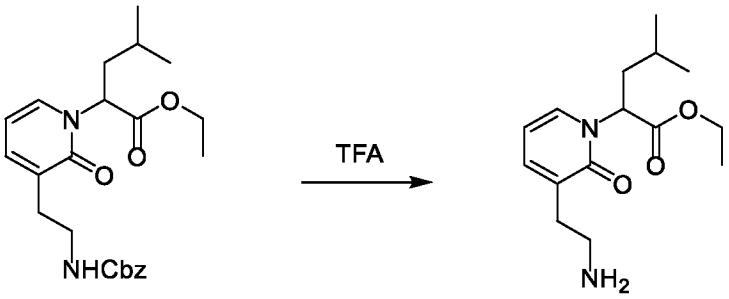
Смесь 3-бромпиридин-2(1*H*)-она (1 г, 5,78 ммоль), K_2CO_3 (1,6 г, 11,56 ммоль) и этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (1,65 г, 6,94 ммоль) в CH_3CN (20 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-2-(3-бром-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде белого твердого вещества (1,6 г). Выход 88% (ESI 316,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-2-(3-(2-(бензилоксикарбониламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



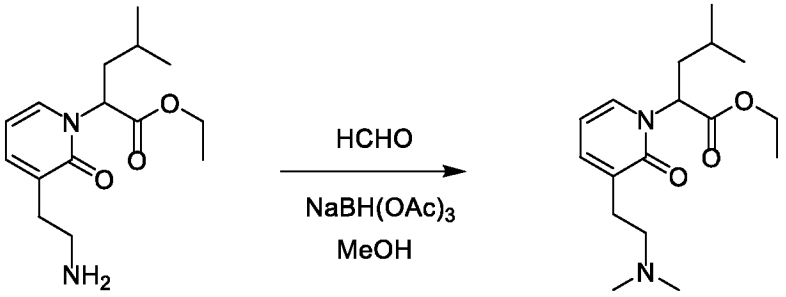
Смесь этил-2-(3-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (1 г, 3,17 ммоль), калия бензил-*N*-[2-(трифторборил)этил]карбамата (1,08 г, 3,8 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (36 мг, 0,16 ммоль), Cs_2CO_3 (2 г, 6,34 ммоль) и RuPhos (144 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(3-(2-(бензилоксикарбониламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (1,1 г). Выход 84% (ESI 415,2 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-2-(3-(2-аминоэтил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



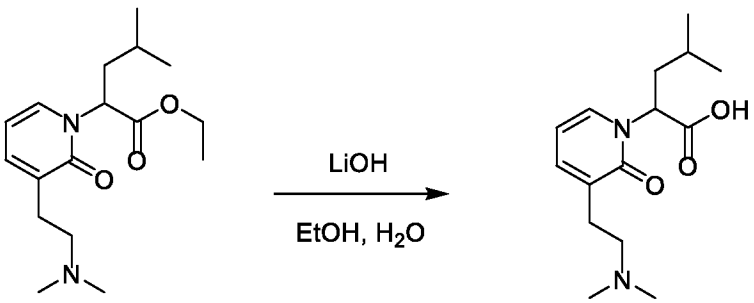
Этил-2-(3-(2-(бензилоксикарбониламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (1,07 г, 2,58 ммоль) обрабатывали с помощью TFA (20 мл) при 50°C в течение 4 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ $NH4HCO_3$, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(3-(2-аминоэтил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (0,6 г). Выход 83%. (ESI 281,2 $(M+H)^+$).

Стадия 4. Этил-2-(3-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-2-(3-(2-аминоэтил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (600 мг, 2,14 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли HCHO (37% в H_2O, 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,81 г, 8,56 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ $NH4HCO_3$, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(3-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (600 мг). Выход 91% (ESI 309,2 $(M+H)^+$).

Стадия 5. 2-(3-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановая кислота

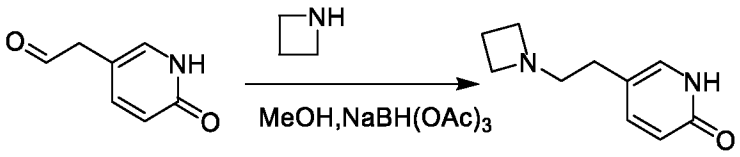


Этил-2-(3-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат (600 мг, 1,95 ммоль) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (328 мг, 7,8 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. водного раствора HCl. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(3-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (500 мг). Выход 92% (ESI 281,2 $(M+H)^+$).

Получение кислоты 9. 2-(5-(2-(3-Фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-

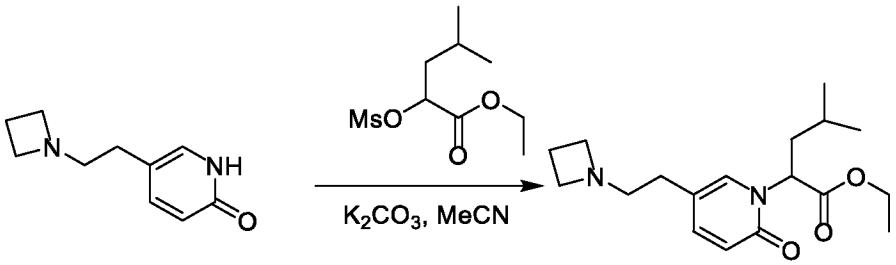
1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота

Стадия 1. 5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)пиридин-2(1H)-он



Смесь метил-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетальдегида (1,0 г, 7,29 ммоль) и азетидина (416 мг, 7,30 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (4,6 г, 21,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 2:1) с получением 5-(2-(азетидин-1-ил)этил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого масла (800 мг). Выход 62% (ESI 179,1 $(M+H)^+$).

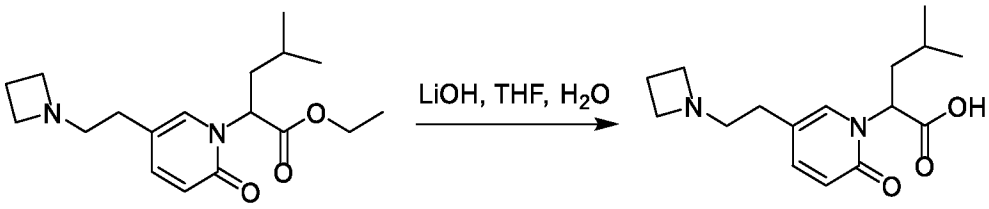
Стадия 2. Этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-(2-(азетидин-1-ил)этил)пиридин-2(1H)-она (800 мг, 4,49 ммоль), этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (2,2 г, 6,74 ммоль) и K_2CO_3 (1,8 г, 13,47 ммоль) в MeCN (40 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали с помощью MeCN (5 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/80 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде бесцветного масла (600 мг). Выход 42% (ESI 321,2 $(M+H)^+$).

Стадия 3. 2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-

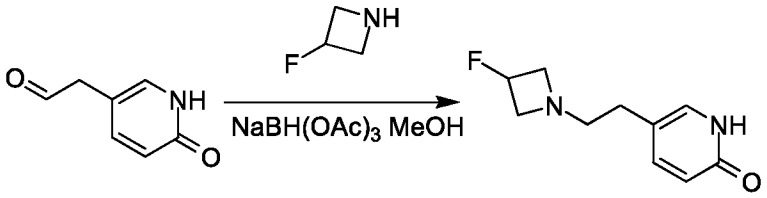
метилпентановая кислота



Этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (600 мг, 1,88 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (394 мг, 9,40 ммоль) в THF (10 мл) и H_2O (2 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде красного твердого вещества (150 мг). Выход 27% (ESI 293,2 $(M+H)^+$).

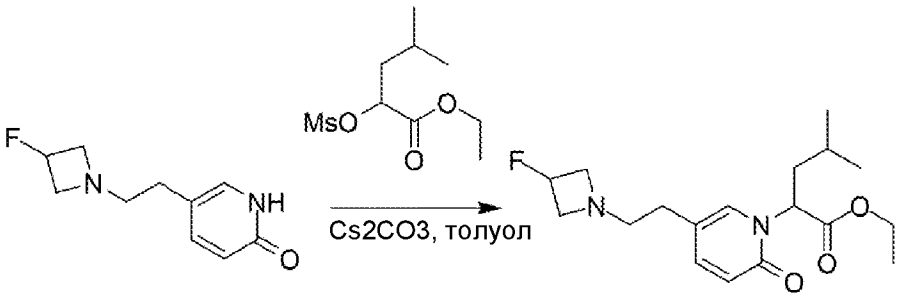
Получение 2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. 5-(2-(3-Фторазетидин-1-ил)этил)пиридин-2(1H)-он



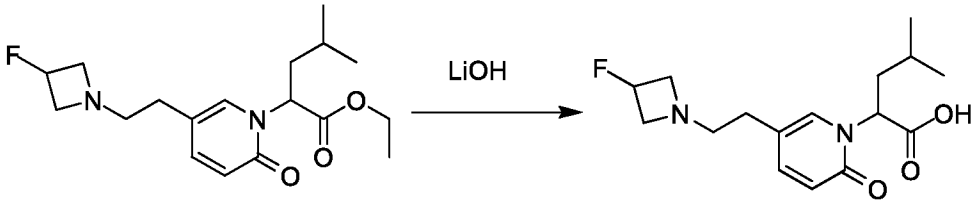
Смесь 2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)ацетальдегида (1,5 г, 11 ммоль), AcOH (0,8 г, 13,2 ммоль) и 3-фторазетидина гидрохлорида (1,47 г, 13,2 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (4,66 г, 22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого масла (2 г, неочищенное). (ESI 197,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)пиридин-2(1H)-она (1,9 г, 9,7 ммоль), этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (3,45 г, 14,5 ммоль) и Cs_2CO_3 (9,5 г, 29,1 ммоль) в толуоле (40 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (650 мг). Выход 20% (ESI 339,1 $(M+H)^+$).

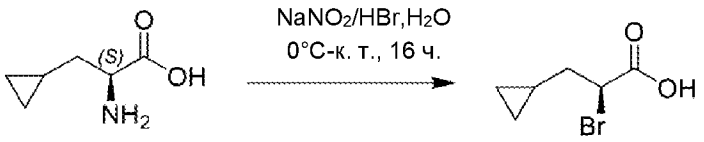
Стадия 3. 2-(5-(2-(3-Фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (650 мг, 1,92 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (322 мг, 7,68 ммоль) в MeOH (10 мл) и H_2O (2,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl, очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (350 мг). Выход 59% (ESI 311,2 $(M+H)^+$).

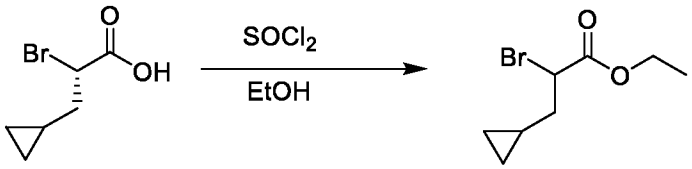
Получение 3-циклопропил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропановой кислоты

Стадия 1. (*S*)-2-Бром-3-циклопропилпропановая кислота



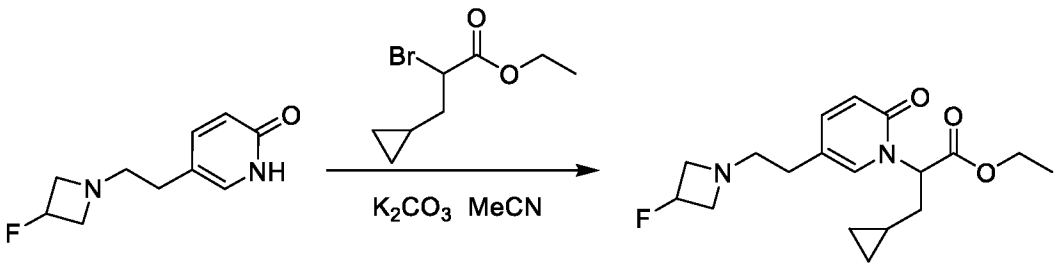
В раствор (*S*)-2-амино-3-циклопропилпропановой кислоты (5,0 г, 38,7 ммоль) в H_2O (50 мл) добавляли 40% HBr (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли раствор нитрита натрия (4,5 г, 24 ммоль) в H_2O (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. и нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл X 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл) и высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (*S*)-2-бром-3-циклопропилпропановой кислоты в виде бесцветного масла, применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки (5,0 г). Выход 74% (ESI 194 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-(*S*)-2-бром-3-циклопропилпропаноат



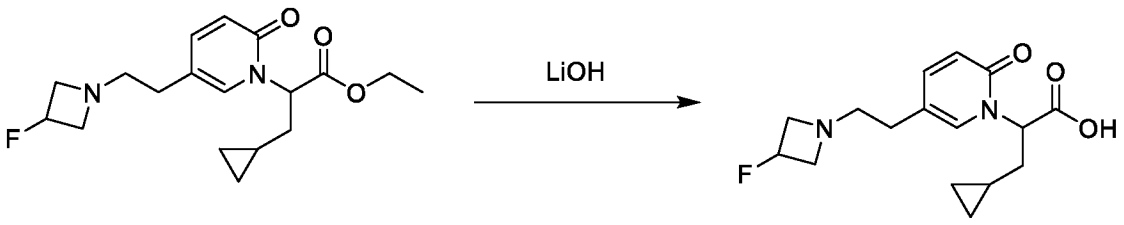
В раствор (*S*)-2-бром-3-циклопропилпропановой кислоты (1 г, 5,2 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли $SOCl_2$ (1,8 г, 15,6 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Растворитель удаляли in vacuo с получением этил-2-бром-3-циклопропилпропаноата в виде белого твердого вещества (1,2 г, неочищенный), применяемого непосредственно в следующей реакции. (ESI 221,0 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-3-циклопропил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропаноат



Смесь этил-2-бром-3-циклопропилпропаноата (800 мг, 3,64 ммоль), 5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)пиридин-2(1H)-она (1,07 г, 5,46 ммоль) и K_2CO_3 (1,5 г, 10,92 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали с помощью MeCN (10 мл). Фильтрат концентрировали in vacuo *и* остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 2:1) с получением этил-3-циклопропил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (400 мг). Выход 32% (ESI 337,2 $(M+H)^+$).

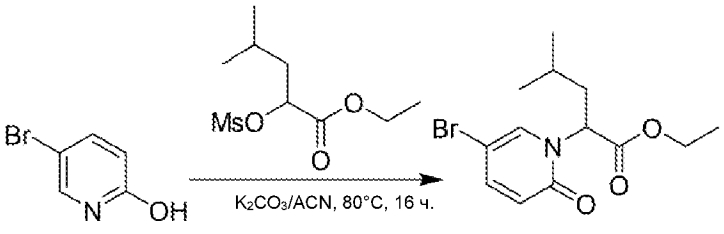
Стадия 4. 3-Циклопропил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропановая кислота



Этил-3-циклопропил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропаноат (400 мг, 1,20 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (201 мг, 4,80 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением 3-циклопропил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропановой кислоты в виде белого твердого вещества (310 мг). Выход 85% (ESI 309,15 $(M+H)^+$).

Получение 2-(5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

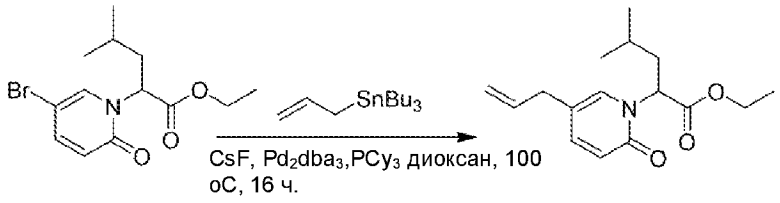
Стадия 1. Этил-2-(5-бром-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-бромпиридин-2-ола (12,0 г, 69,0 ммоль), K_2CO_3 (19,1 г, 138,0 ммоль) и

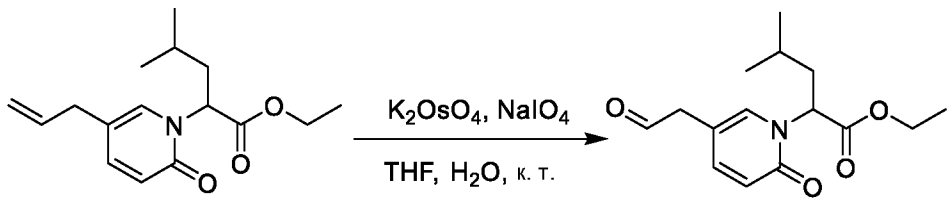
этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (18,5 г, 77,7 ммоль) в CH_3CN (230 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:2) с получением этил-2-(5-бром-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (13,0 г). Выход 60% (ESI 316,0 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-2-(5-аллил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-2-(5-бром-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (13,0 г, 41,1 ммоль), аллилтрибутилстаннана (14,9 г, 45,1 ммоль), Pd_2dba_3 (1,8 г, 2,06 ммоль), PCy_3 (1,1 г, 4,11 ммоль) и CsF (12,5 г, 82,2 ммоль) в безводном диоксане (50 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили с помощью насыщенного раствора NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 19:1) с получением этил-2-(5-аллил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого твердого вещества (7,1 г). Выход 62% (ESI 278,1 $(M+H)^+$).

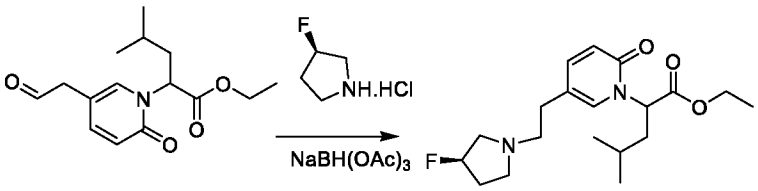
Стадия 3. Этил-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноат



В раствор этил-2-(5-аллил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (7,1 г, 25,6 ммоль) в THF/H_2O (80 мл/30 мл) добавляли раствор K_2OsO_4-$2H_2O$ (94,0 мг, 0,26 ммоль) в H_2O (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

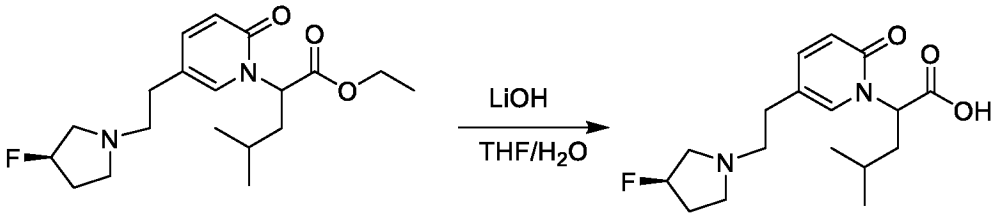
Добавляли раствор $NaIO_4$ (10,8 г, 51,2 ммоль) в H_2O (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (120 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта этил-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноата в виде желтого масла (7,0 г, неочищенное), применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. (ESI 280,3 $(M+H)^+$).

Стадия 4. Этил-2-(5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноата (7,0 г, 25,0 ммоль) в DCE (70 мл) при 25°C добавляли (*R*)-3-фторпирролидина гидрохлорид (2,7 г, 25,0 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем добавляли при 5°C $NaBH(OAc)_3$ (10,6 г, 50,0 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 19:1) с получением соединения этил-2-(5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (1,3 г) в виде желтого масла. Выход: 15% (ESI 353,2 $(M+H)^+$).

Стадия 5. 2-(5-(2-((R)-3-Фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота

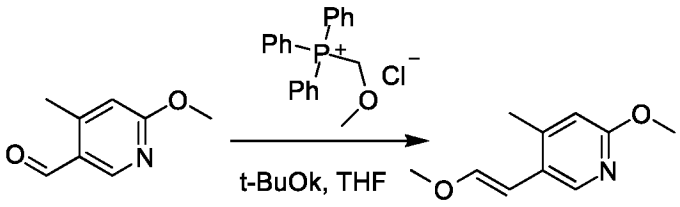


Этил-2-(5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (1,3 г, 3,69 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (775,0 мг, 18,4

ммоль) в MeOH (12 мл) и воде (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. MeOH удаляли *in vacuo*, подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH = 5. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (1,03 г). Выход 86% (ESI 325,1 $(M+H)^+$).

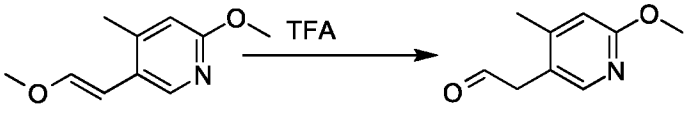
Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. (E)-2-Метокси-5-(2-метоксивинил)-4-метилпиридин



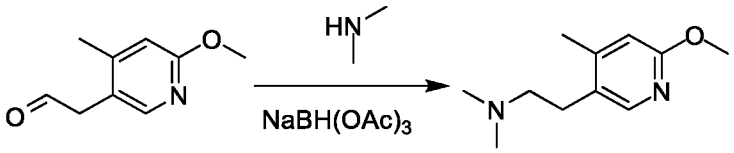
Смесь (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (8,5 г, 24,8 ммоль) и t-BuOK (4,6 г, 41,3 ммоль) в THF (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли 6-метокси-4-метилникотинальдегид (2,5 г, 16,5 ммоль) в 10 мл THF и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в 40 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 2). Органическую фазу концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением (E)-2-метокси-5-(2-метоксивинил)-4-метилпиридина в виде бесцветного масла (1,8 г). Выход 61% (ESI 180,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. 2-(6-Метокси-4-метилпиридин-3-ил)ацетальдегид



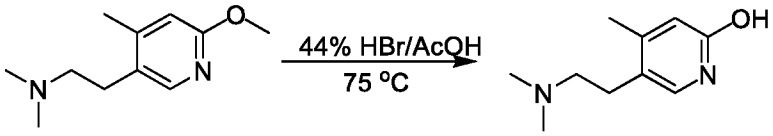
(E)-2-Метокси-5-(2-метоксивинил)-4-метилпиридин (1,8 г, 10 ммоль) обрабатывали с помощью TFA (20 мл) при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением 2-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)ацетальдегида в виде красного масла (1,5 г, неочищенное), применяемого без дополнительной очистки. (ESI 166,1 $(M+H)^+$).

Стадия 3. 2-(6-Метокси-4-метилпиридин-3-ил)-N,N-диметилэтанамин



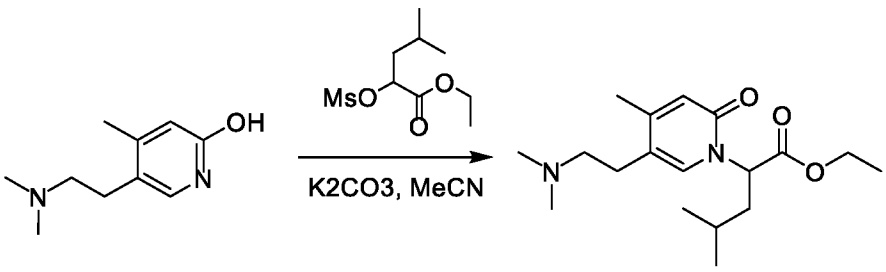
Смесь 2-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)ацетальдегида (1,45 г, 8,78 ммоль), диметиламина (2 М в THF, 17,5 мл, 35,72 ммоль) и AcOH (0,8 г, 13,2 ммоль) в DCE (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (3,71 г, 17,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением 2-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-N,N-диметилэтанамина в виде желтого масла (850 мг). Выход 50% (ESI 195,1 $(M+H)^+$).

Стадия 4. 5-(2-(Диметиламино)этил)-4-метилпиридин-2-ол



Смесь 2-(6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)-N,N-диметилэтиламина (850 мг, 4,38 ммоль) в HBr/AcOH (20 мл) нагревали при 75°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 5-(2-(диметиламино)этил)-4-метилпиридин-2-ола в виде красного твердого вещества (650 мг). Выход 82% (ESI 181,1 $(M+H)^+$).

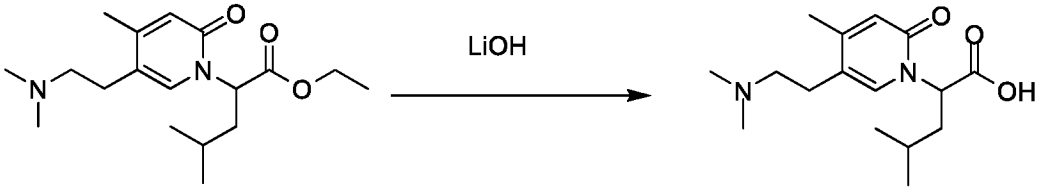
Стадия 5. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-(2-(диметиламино)этил)-4-метилпиридин-2-ола (650 г, 3,6 ммоль), этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (1,71 г, 7,2 ммоль) и K_2CO_3 (1,49 г, 10,8

ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (500 мг). Выход 43% (ESI 323,2 $(M+H)^+$).

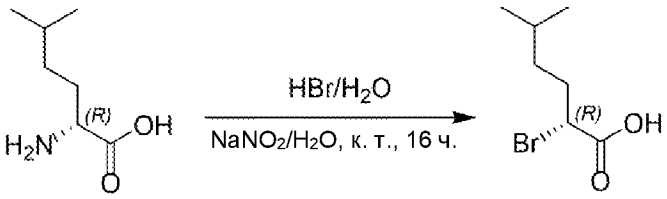
Стадия 6. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (500 мг, 1,55 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (260 мг, 6,2 ммоль) в MeOH (10 мл) и H_2O (2 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (420 мг). Выход 92% (ESI 295,2 $(M+H)^+$).

Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексановой кислоты

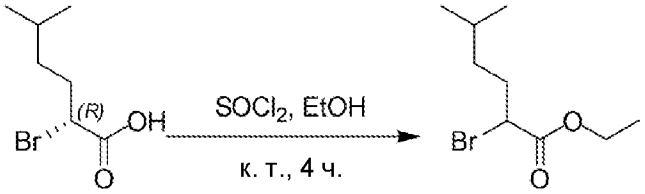
Стадия 1. (R)-2-Бром-5-метилгексановая кислота



В смесь (R)-2-амино-5-метилгексановой кислоты (30 г, 207 ммоль) в 40% HBr (200 мл) и H_2O (200 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор $NaNO_2$ (17 г, 248 ммоль) в H_2O (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь экстрагировали с помощью DCM (200 мл). Органическую фазу промывали солевым

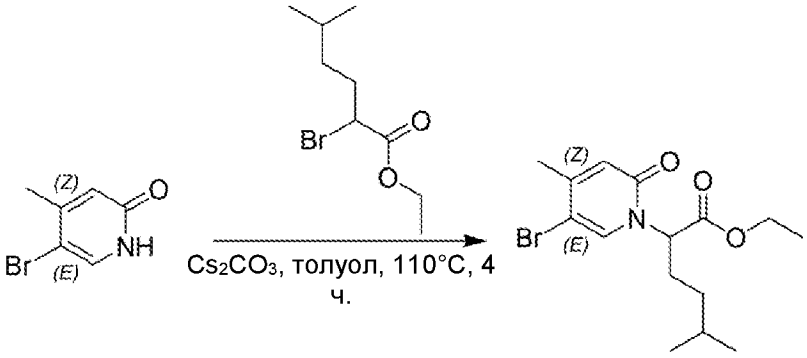
раствором (200 мл), высушивали над Na_2SO_4, концентрировали *in vacuo* с получением (R)-2-бром-5-метилгексановой кислоты в виде желтого масла (30 г). Выход 70% (ESI 211,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-2-бром-5-метилгексаноат



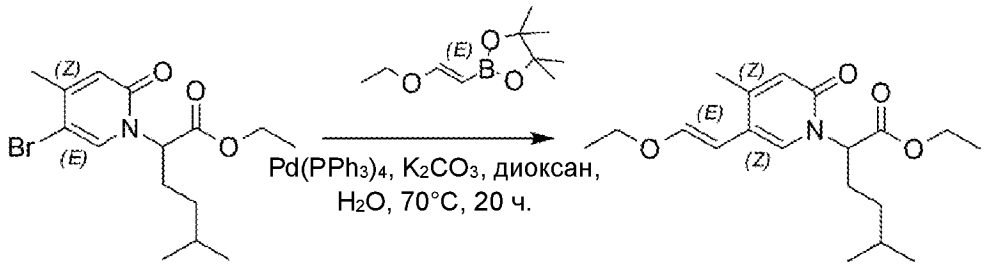
В смесь (R)-2-бром-5-метилгексановой кислоты (30 г, 144 ммоль) в EtOH (200 мл) при 0°C добавляли $SOCl_2$ (86 г, 720 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением этил-2-бром-5-метилгексаноата в виде бесцветного масла (35 г, неочищенное). (ESI 239,1 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-2-(5-бром-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноат



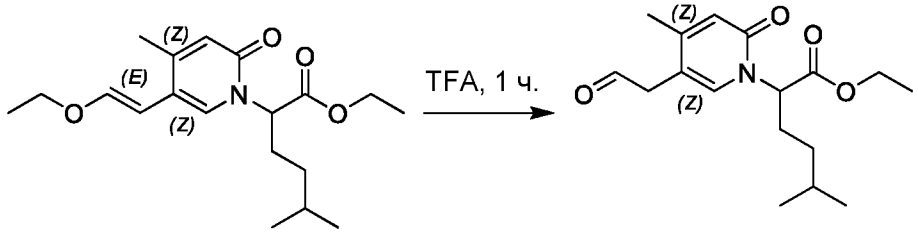
Смесь 5-бром-4-метилпиридин-2(1H)-она (8 г, 42,78 ммоль), Cs_2CO_3 (27,9 г, 85,56 ммоль) и этил-2-бром-5-метилгексаноата (15 г, 64,17 ммоль) в толуоле (160 мл) перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-2-(5-бром-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноата в виде бесцветного масла (6,5 г). Выход 44% (ESI 346,1 $(M+H)^+$).

Стадия 4. (E)-Этил-2-(5-(2-этоксивинил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноат



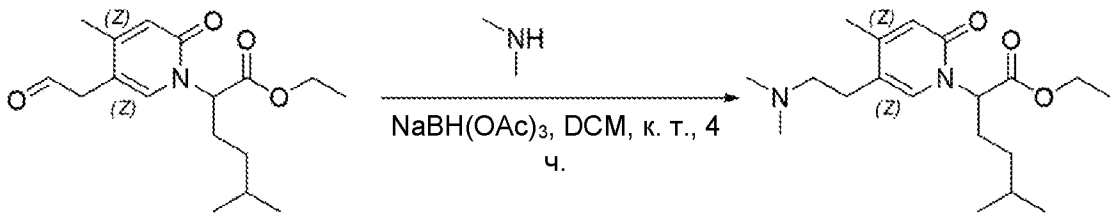
Смесь этил-2-(5-бром-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноата (5,4 г, 15,7 ммоль), (E)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (6,22 г, 31,4 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (912 мг, 0,79 ммоль) и K_2CO_3 (4,33 г, 31,4 ммоль) в 1,4-диоксане (70 мл) и воде (7 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере N_2 в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл воды, экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением (E)-этил-2-(5-(2-этоксивинил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноата (3,8 г) в виде желтого масла. Выход 72% (ESI 336,2 $(M+H)^+$).

Стадия 5. Этил-5-метил-2-(4-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)гексаноат



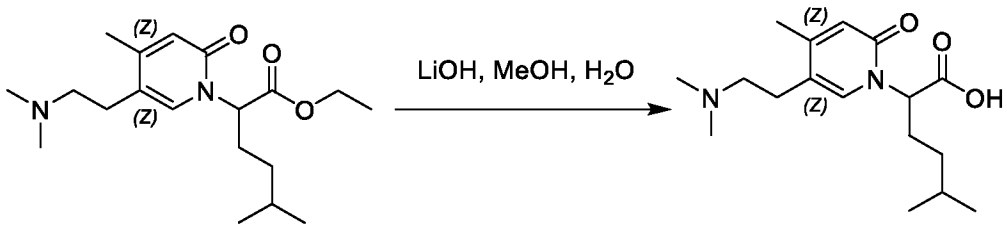
(E)-Этил-2-(5-(2-этоксивинил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноат (3,8 г, 11,34 ммоль) обрабатывали с помощью TFA (40 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (EtOAc) с получением этил-5-метил-2-(4-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)гексаноата в виде бесцветного масла (2 г). Выход 57% (ESI 308,2 $(M+H)^+$).

Стадия 6. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноат



В смесь этил-5-метил-2-(4-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)гексаноата (2 г, 6,51 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли диметиламин (2 M) (6,5 мл, 13,02 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (2,76 г, 13,02 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноата в виде бесцветного масла (1,4 г). Выход 64% (ESI 337,3 $(M+H)^+$).

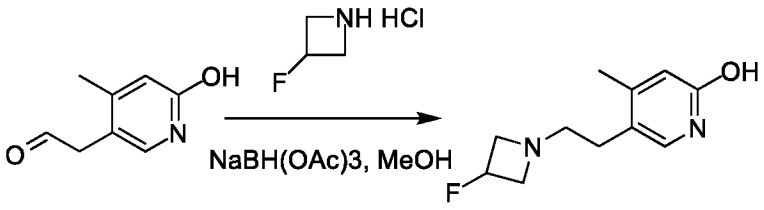
Стадия 7. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексановая кислота



Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноат (1,4 г, 4,17 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (700 мг, 16,68 ммоль) в MeOH (20 мл) и H_2O (4 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексановой кислоты (900 мг) в виде белого твердого вещества. Выход 70% (ESI 309,2 $(M+H)^+$).

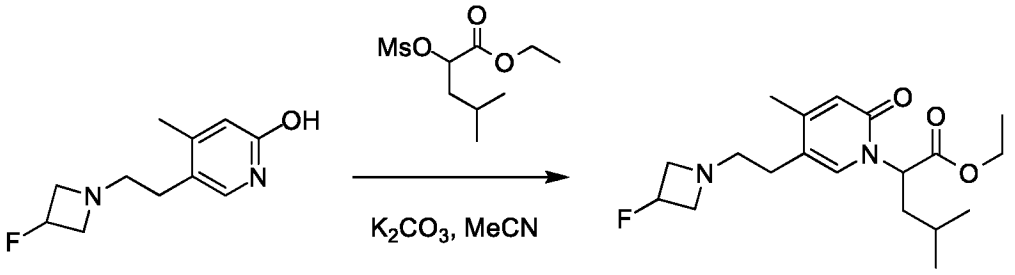
Получение 2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. 5-(2-(3-Фторазетидин-1-ил)этил)-4-метилпиридин-2-ол



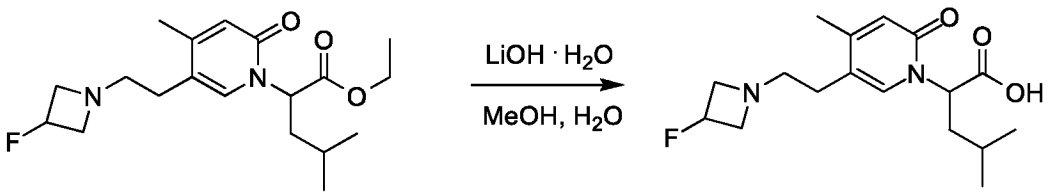
Смесь 2-(6-гидрокси-4-метилпиридин-3-ил)ацетальдегида (2 г, 13,2 ммоль), 3-фторазетидина гидрохлорида (2,2 г, 19,8 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (5,6 г, 26,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 2:1) с получением 5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метилпиридин-2-ола в виде желтого масла (1 г). Выход 36% (ESI 211,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь метил-5-(2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-она (1 г, 4,76 ммоль), этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (1,36 г, 5,71 ммоль) и K_2CO_3 (1,97 г, 14,28 ммоль) в MeCN (20 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 1:2) с получением этил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде белого твердого вещества (500 мг). Выход 30% (ESI 353,2 $(M+H)^+$).

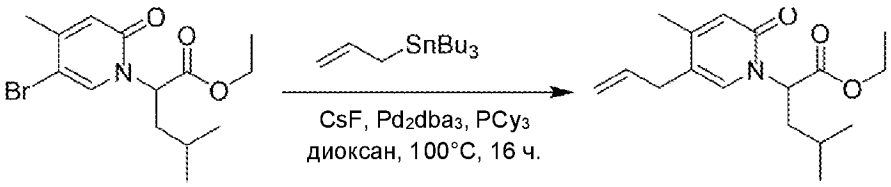
Стадия 3. 2-(5-(2-(3-Фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (500 мг, 1,42 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (298 мг, 7,1 ммоль) в MeOH (10 мл) и H_2O (2,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl, очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (360 мг). Выход 78% (ESI 325,1 $(M+H)^+$).

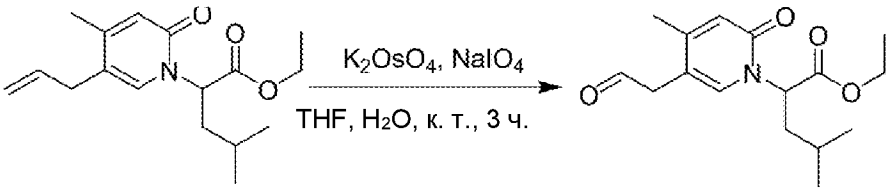
Получение 2-(5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-аллил-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



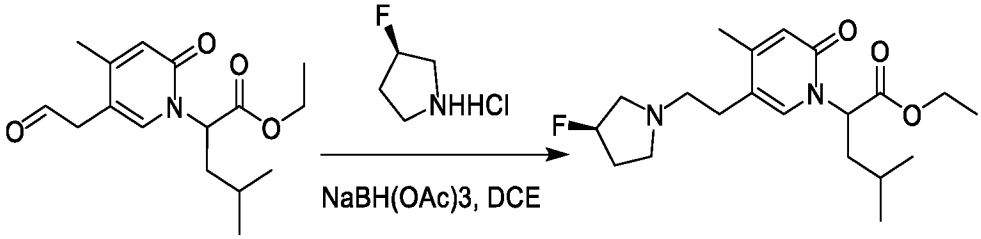
Смесь этил-2-(5-бром-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (2,9 г, 8,78 ммоль), аллилтрибутилстаннана (3,5 г, 10,54 ммоль), Pd_2dba_3 (402 мг, 0,44 ммоль), PCy_3 (247 мг, 0,88 ммоль) и CsF (2,7 г, 17,56 ммоль) в безводном диоксане (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и промывали с помощью диоксана (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 3:1) с получением этил-2-(5-аллил-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (1,6 г). Выход 60% (ESI 292 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-4-метил-2-(4-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноат



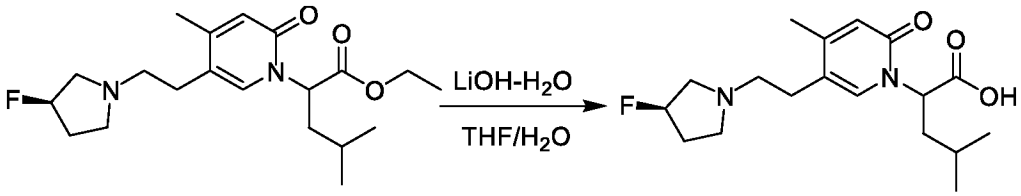
В раствор этил-2-(5-аллил-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (1,6 г, 5,49 ммоль) в THF/H_2O (20 мл/10 мл) добавляли по каплям раствор K_2OsO_4-2H_2O (20 мг, 0,055 ммоль) в H_2O (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли по каплям раствор $NaIO_4$ (2,3 г, 10,98 ммоль) в H_2O (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением этил-4-метил-2-(4-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата в виде коричневого масла, которое применяли в следующей стадии без дополнительной очистки. (ESI 294 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-2-(5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-4-метил-2-(4-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (950 мг, 3,24 ммоль) и (R)-3-фторпирролидина гидрохлорида (814 мг, 6,48 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (2,1 г, 9,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода/10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (550 мг). Выход 46% (ESI 367 $(M+H)^+$).

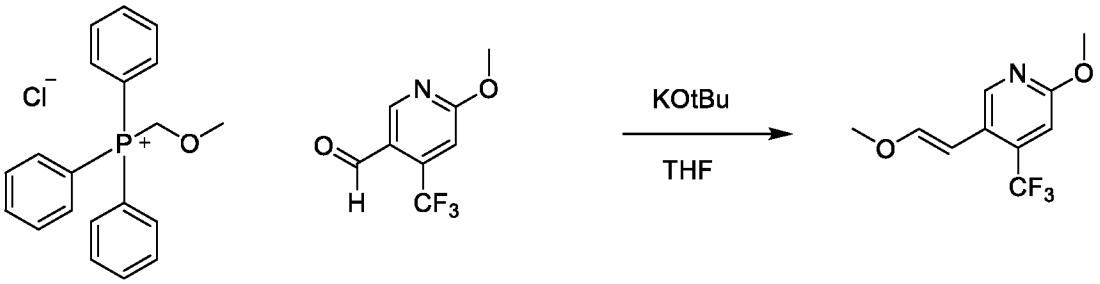
Стадия 4. 2-(5-(2-((R)-3-Фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (550 мг, 1,50 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (120 мг, 4,50 ммоль) в THF (6 мл) и воде (2 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH = 8. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода/10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (270 мг). Выход 53% (ESI 339 $(M+H)^+$).

Получение 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

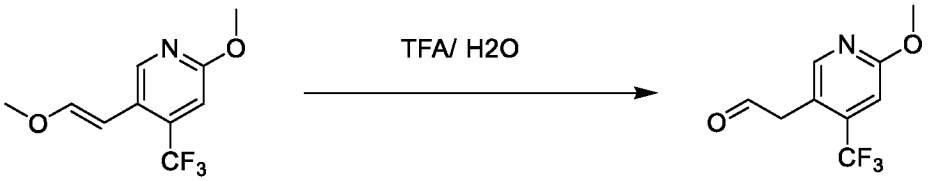
Стадия 1. (E)-2-Метокси-5-(2-метоксивинил)-4-(трифторметил)пиридин



В раствор (метоксиметил)трифенилфосфония хлорида (1,0 г, 2,95 ммоль) в THF (13,406 мл) при 0°C добавляли калия трет-бутоксид (376 мг, 3,35 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при 0°C добавляли раствор 6-метокси-4-(трифторметил)никотинальдегида (550 мг, 2,68 ммоль) в THF (6,5 мл). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение ночи при комнатной температуре и гасили с помощью раствора NH_4Cl. Смесь экстрагировали (EtOAc x 3), концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100 этилацетат: гексаны) с получением (E)-2-метокси-5-(2-метоксивинил)-4-

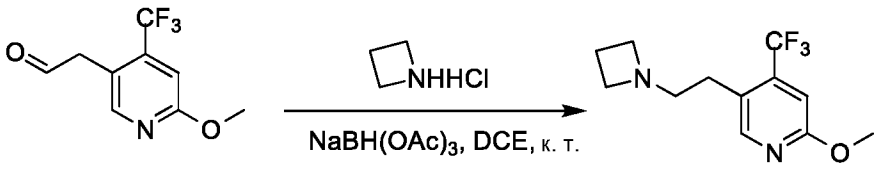
(трифторметил)пиридина (450 мг). Выход 72% (ESI 234,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. 2-(6-Метокси-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетальдегид



В раствор (E)-2-метокси-5-(2-метоксивинил)-4-(трифторметил)пиридина (450 мг, 1,930 ммоль) в DCM (29,689 мл) добавляли TFA (0,595 мл, 7,72 ммоль) и воду (0,591 мл, 32,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при 45 °C. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и гасили с помощью $NaHCO_3$. Смесь промывали водой, высушивали с помощью Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 2-(6-метокси-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетальдегида (343 мг), применяемого без дополнительной очистки. Выход 81% (ESI 220,18 $(M+H)^+$).

Стадия 3. 5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-метокси-4-(трифторметил)пиридин



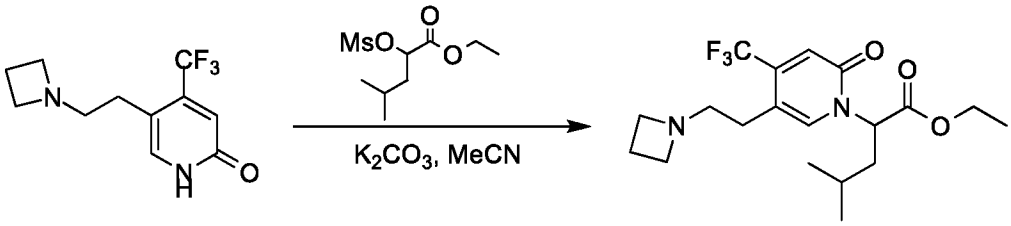
В раствор 2-(6-метокси-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетальдегида (4 г, 18,1 ммоль) в DCE (50 мл) добавляли азетидина гидрохлорид (3,4 г, 36,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (7,7 г, 36,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/80 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-метокси-4-(трифторметил)пиридина в виде желтого масла (3 г). Выход 63% (ESI 261,2 $(M+H)^+$).

Стадия 4. 5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он



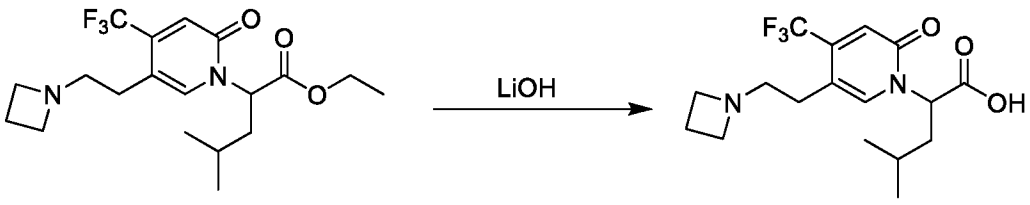
Смесь 5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-метокси-4-(трифторметил)пиридина (2,95 г, 11,3 ммоль) в HBr/AcOH (20 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/80 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого масла (710 мг). Выход 25% (ESI 247,1 $(M+H)^+$).

Стадия 5. Этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В раствор 5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (710 мг, 2,9 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноат (1,1 г, 4,4 ммоль) и K_2CO_3 (1,2 г, 8,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (500 мг). Выход 44% (ESI 389,2 $(M+H)^+$).

Стадия 6. 2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота

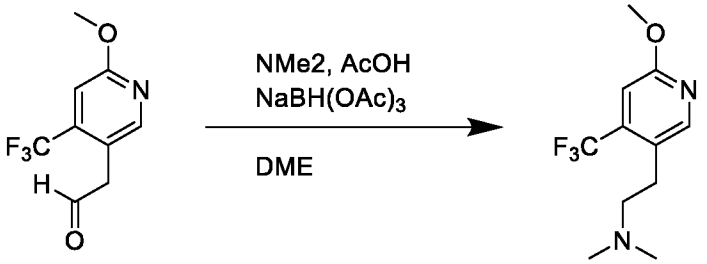


Этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (500 мг, 1,3 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (270 мг, 6,5 ммоль) в EtOH (5 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью 2 н. HCl и концентрировали *in vacuo*.

Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде желтого масла (410 мг). Выход 88% (ESI 361,2 $(M+H)^+$).

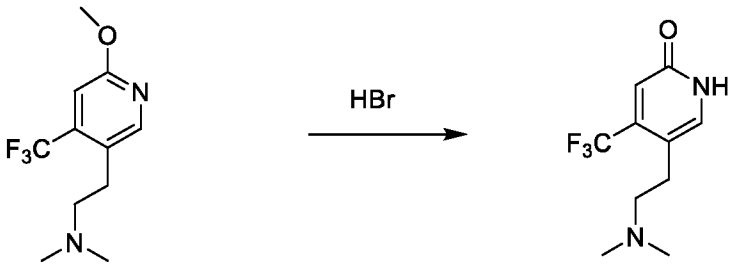
Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. 2-(6-Метокси-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин



В раствор 2-(6-метокси-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)ацетальдегида (0,34 г, 1,6 ммоль) в DCE (7,8 мл) добавляли диметиламин (3,9 мл, 7,8 ммоль) и уксусную кислоту (0,05 мл, 0,78 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. В раствор добавляли натрия триацетоксиборгидрид (0,6 г, 3,1 ммоль). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 12 часов, затем концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–35% DCM (1% TEA):MeOH 0–30%) с получением 2-(6-метокси-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилэтан-1-амина (305 мг). Выход 79% (ESI 249,27 $(M+H)^+$).

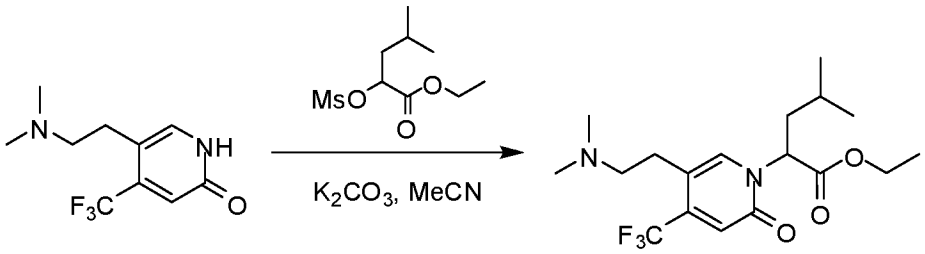
Стадия 2. 5-(2-(Диметиламино)этил)-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-он



Добавляли HBr (33% в уксусной кислоте) (4,04 мл, 24,57 ммоль) в 2-(6-метокси-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин (0,305 г, 1,229 ммоль) и нагревали до 75°C в сосуде под давлением. После 4 часов растворитель удаляли и

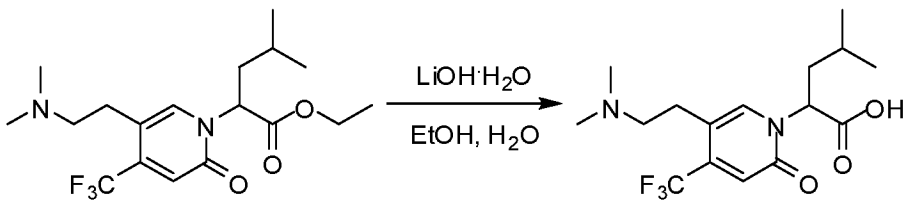
остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–25% DCM:MeOH с 1% TEA в виде модификатора) с получением 5-(2-(диметиламино)этил)-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (219 мг). Выход 76% (ESI 235,15 $(M+H)^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,37 (m, 6H)

Стадия 3. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-(2-(диметиламино)этил)-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (685 мг, 2,92 ммоль), K_2CO_3 (1,60 г, 11,55 ммоль) и этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (1,60 г, 6,70 ммоль) в CH_3CN (60 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 2:1) с получением этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде коричневого масла (390 мг). Выход 35% (ESI 377,2 $(M+H)^+$). ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,51 (dd, J = 11,0, 5,0 Гц, 1H), 4,23 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 2,77 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 2,53 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,18 – 2,12 (m, 1H), 2,08 – 2,02 (m, 1H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 1,27 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 0,97 (t, J = 7,0 Гц, 6H).

Стадия 4. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота

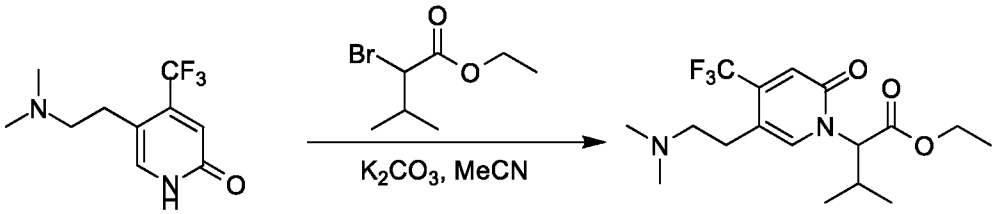


Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (390 мг, 1,0 ммоль) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (435 мг, 10,36 ммоль) в EtOH (10 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. водного раствора HCl. Смесь

концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колонки с силикагелем (MeOH: EtOAc 1:2) с получением 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде масла (358 мг). Выход 99% (ESI 349,1 $(M+H)^+$).

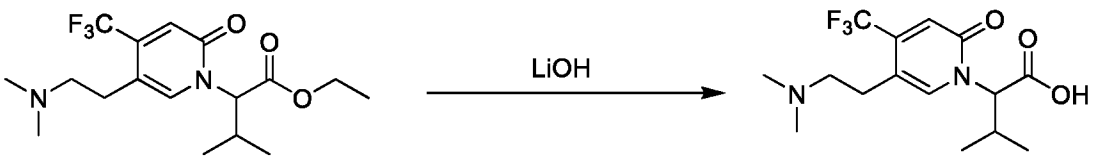
Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилбутановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилбутаноат



В раствор 5-(2-(диметиламино)этил)-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (2,4 г, 10,2 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли этил-2-бром-3-метилбутаноат (4,3 г, 20,4 ммоль) и K_2CO_3 (2,8 г, 20,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилбутаноата в виде желтого масла (2,6 г). Выход 69% (ESI 363,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилбутановая кислота

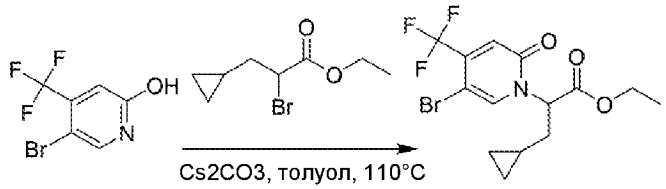


Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилбутаноат (2,6 г, 7,1 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (1,47 г, 35 ммоль) в EtOH (15 мл) и воде (3 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали с помощью 2 н. HCl, концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода

с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилбутановой кислоты в виде желтого масла (1,8 г). Выход 75% (ESI 335,2 $(M+H)^+$).

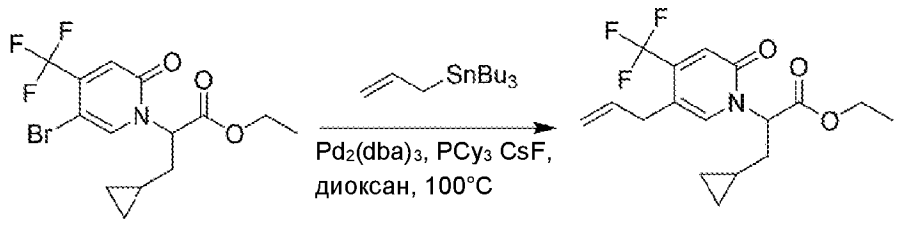
Получение 3-циклопропил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-циклопропилпропаноат



Смесь 5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ола (2,5 г, 10,33 ммоль), Cs_2CO_3 (6,7 г, 20,66 ммоль) и этил-2-бром-3-циклопропилпропаноата (3,4 г, 15,50 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-циклопропилпропаноата в виде бесцветного масла (1,5 г). Выход 38% (ESI 384,0 $(M+H)^+$).

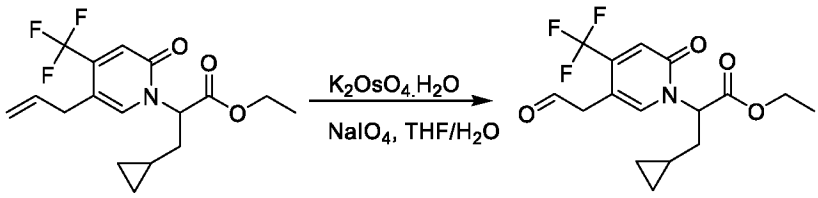
Стадия 2. Этил-2-(5-аллил-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-циклопропилпропаноат



В раствор этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-циклопропилпропаноата (2,3 г, 6,02 ммоль) и аллилтрибутилстаннана (2,4 г, 7,22 ммоль) в диоксане (50 мл) в атмосфере азота добавляли Pd_2dba_3 (348 мг, 0,30 ммоль), PCy_3 (168 мг, 0,60 ммоль), CsF (1,8 г, 12,04 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. В смесь добавляли насыщенный раствор

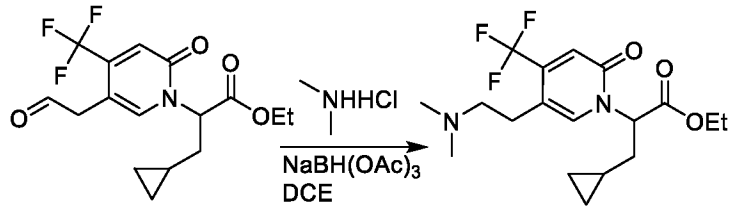
NH_4Cl (100 мл) и EtOAc (100 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением этил-2-(5-аллил-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-циклопропилпропаноата в виде бесцветного масла (1,5 г). Выход 72% (ESI 344,0 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-3-циклопропил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропаноат



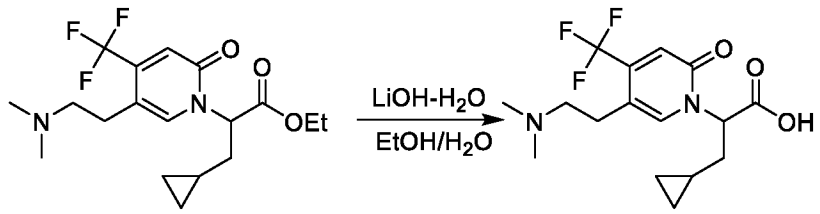
В раствор этил-2-(5-аллил-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-циклопропилпропаноата (1,5 г, 4,37 ммоль) в THF/H_2O (20 мл/20 мл) добавляли раствор K_2OsO_4-$2H_2O$ (16,0 мг, 0,0437 ммоль) в H_2O (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли по каплям раствор $NaIO_4$ (1,8 г, 8,74 ммоль) в H_2O (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением этил-3-циклопропил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропаноата в виде коричневого масла, применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки (1,5 г, неочищенное). (ESI 346,1 $(M+H)^+$).

Стадия 4. Этил-3-циклопропил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропаноат



В смесь этил-3-циклопропил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропаноата (1,5 г, 4,34 ммоль) в DCE (20 мл) при 25°C добавляли диметиламина гидрохлорид (708 мг, 8,68 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли при 5°C $NaBH(OAc)_3$ (2,8 г, 13,02 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением этил-3-циклопропил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (400 мг) Выход 25% (ESI 375,1 $[M+H]^+$).

Стадия 5. 3-Циклопропил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропановая кислота

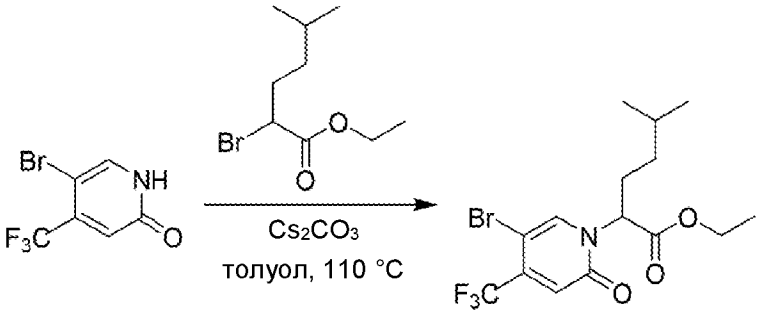


Этил-3-циклопропил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропаноат (400 мг, 1,07 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (224 мг, 5,35 ммоль) в EtOH (5 мл) и воде (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 5~6 и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода/10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 3-циклопропил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропановой кислоты в виде белого твердого вещества (150 мг). Выход 41% (ESI 347,0 $(M+H)^+$).

Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексановой кислоты

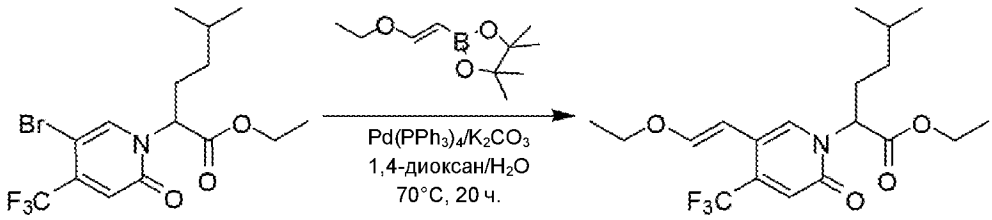
Стадия 1. Этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-

метилгексаноат



Смесь 5-бром-2-гидрокси-4-(трифторметил)пиридина (6,00 г, 24,79 ммоль), этил-2-бром-5-метилгексаноата (8,82 г, 37,19 ммоль) и Cs_2CO_3 (24,24 г, 74,38 ммоль) в безводном толуоле (120 мл) нагревали при 110°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 23:1) с получением этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноата в виде коричневого масла (5,9 г). Выход 59%. (ESI 400,0 $(M+H)^+$, ESI 422,0 $(M+Na)^+$).

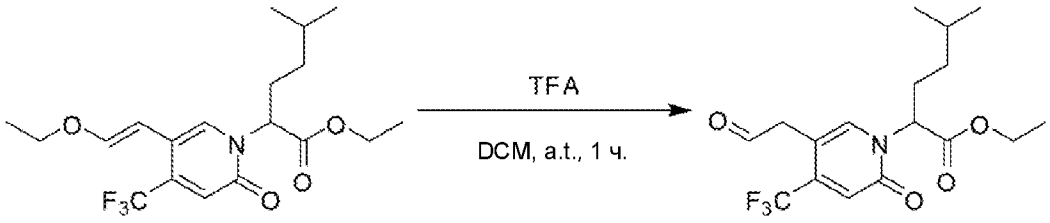
Стадия 2. (E)-Этил-2-(5-(2-этоксивинил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноат



Смесь этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноата (5,56 г, 13,97 ммоль), пинаколового сложного эфира (E)-1-этоксиэтен-2-бороновой кислоты (4,15 г, 20,95 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (2,42 г, 2,10 ммоль) и K_2CO_3 (5,79 г, 41,91 ммоль) в сорастворителе из безводного 1,4-диоксана (140 мл) и воды (14 мл) нагревали при 70°C в атмосфере азота в течение 20 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 10:1) с получением (E)-этил-2-(5-(2-этоксивинил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноата в виде коричневого масла (3,4 г). Выход 63%. (ESI 390,1 $(M+H)^+$).

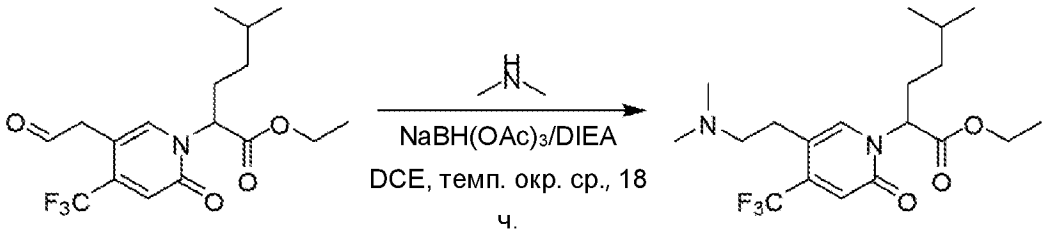
Стадия 3. Этил-5-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-

1(2H)-ил)гексаноат



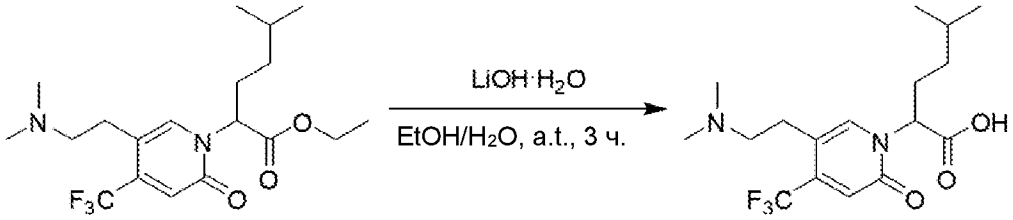
Добавляли трифторуксусную кислоту (32 мл, 430,80 ммоль) в перемешиваемый раствор (E)-этил-2-(5-(2-этоксивинил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноата (5,2 г, 13,35 ммоль) в DCM (64 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением этил-5-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)гексаноата в виде коричневого масла (5,2 г, неочищенное). (ESI 362,1 $(M+H)^+$).

Стадия 4. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноат



Смесь этил-5-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)гексаноата (1,6 г, 4,45 ммоль) и диметиламина (60 мл, 2 M в THF, 120 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (43 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли одной порцией триацетоксиборгидрид натрия (14,91 г, 70,34 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 3:1) с получением этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноата в виде коричневого масла (1,2 г). Выход 72%. (ESI 391,1 $(M+H)^+$).

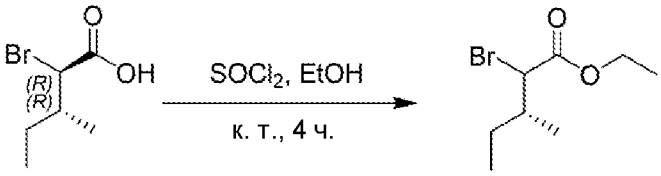
Стадия 5. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексановая кислота



Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексаноат (925 мг, 2,37 ммоль) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (298 мг, 7,11 ммоль) в EtOH (10 мл) и H_2O (0,7 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~80%) с получением 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексановой кислоты в виде желтого твердого вещества (617 мг). Выход 72% (ESI 363,1 $(M+H)^+$).

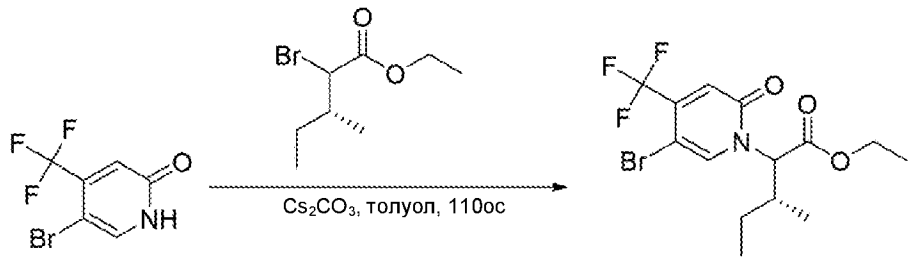
Получение (3R)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-(3R)-2-бром-3-метилпентаноат



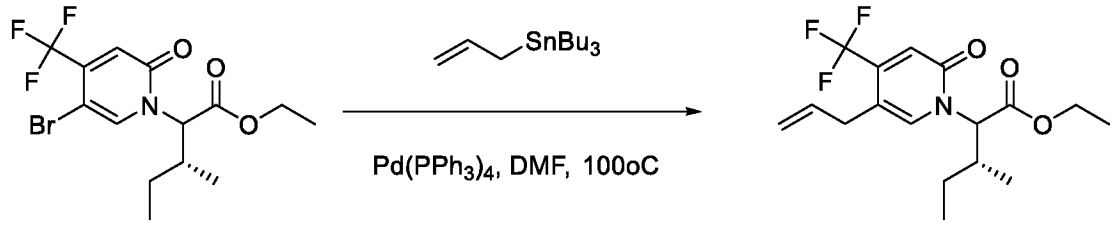
В смесь (2R,3R)-2-бром-3-метилпентановой кислоты (5 г, 25,6 ммоль) в EtOH (50 мл) при 0°C добавляли $SOCl_2$ (6,1 г, 51,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре. Растворитель удаляли *in vacuo* с получением этил-(3R)-2-бром-3-метилпентаноата в виде желтого масла (5,3, неочищенное). (ESI 223 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-(3R)-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентаноат



К перемешиваемому раствору 5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2(1H)-она (3,50 г, 14,52 ммоль) и этил-(3R)-2-бром-3-метилпентаноата (3,54 г, 15,97 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли Cs_2CO_3 (5,38 г, 16,58 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали с помощью 20 мл EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 20:1) с получением этил-(3R)-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентаноата в виде белого твердого вещества (2,2 г). Выход 40% (ESI 384,0 $(M+H)^+$).

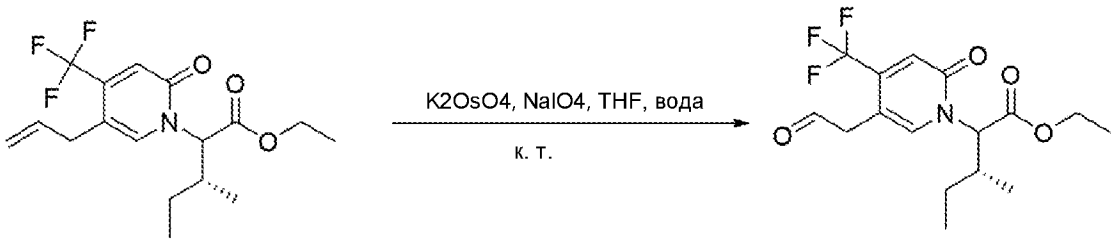
Стадия 3. Этил-(3R)-2-(5-аллил-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентаноат



В раствор этил-(3R)-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентаноата (2,2 г, 5,74 ммоль) и аллилтрибутилстаннана (2,28 г, 6,89 ммоль) в DMF (15 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,67 г, 0,58 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли с помощью 50 мл EtOAc, выливали в 20% водн. раствор KF (100 мл), перемешивали при 20°C в течение 1 часа, и затем фильтровали, и промывали с помощью 100 мл EtOAc. Фильтрат экстрагировали с помощью EA (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 20:1) с получением этил-(3R)-2-(5-аллил-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентаноата в виде

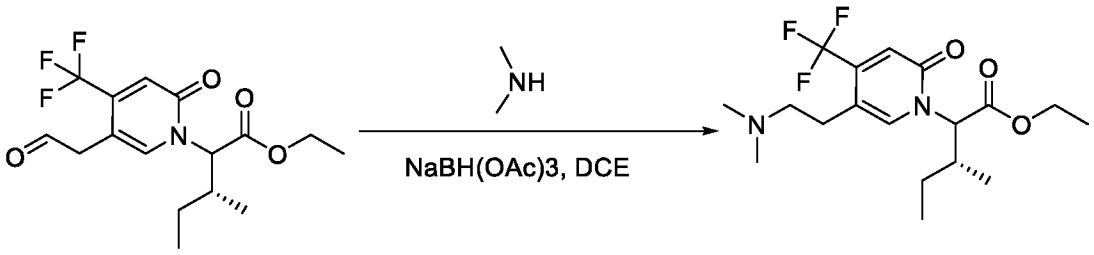
бесцветного масла (1,51 г). Выход 76% (ESI 346 $(M+H)^+$).

Стадия 4. Этил-(3R)-3-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноат



В смесь этил-(3R)-2-(5-аллил-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентаноата (1,51 г, 4,36 ммоль) в THF (15 мл) и H_2O (10 мл) при 0°C добавляли K_2OsO_4-$2H_2O$ (130 мг, 0,345 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Затем добавляли по каплям раствор $NaIO_4$ (2,80 г, 13,08 ммоль) в H_2O (5 мл) и перемешивали при 0°C в течение 2 часов и затем при 25°C в течение 2 часов. Смесь гасили насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью EA (60 мл x 3). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл x 3), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта этил-(3R)-3-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (1,5 г, неочищенный) в виде желтого масла. (ESI 348 $(M+H)^+$).

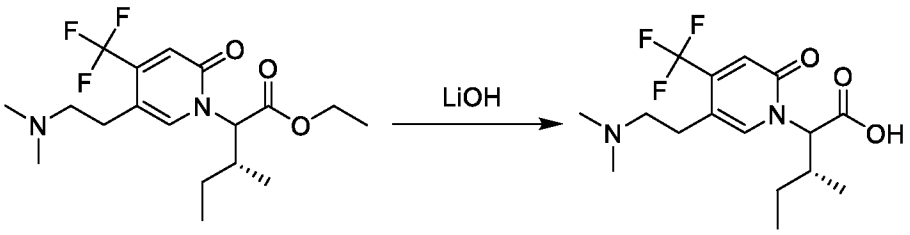
Стадия 5. Этил-(3R)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентаноат



В смесь этил-(3R)-3-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (1 г, 2,87 ммоль) в DCE (10 мл) при 25°C добавляли диметиламина гидрохлорид (700 мг, 8,62 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,22 г, 5,74 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 2

часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением этил-(3R)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентаноата в виде желтого масла (550 мг). Выход 51% (ESI 377 $(M+H)^+$).

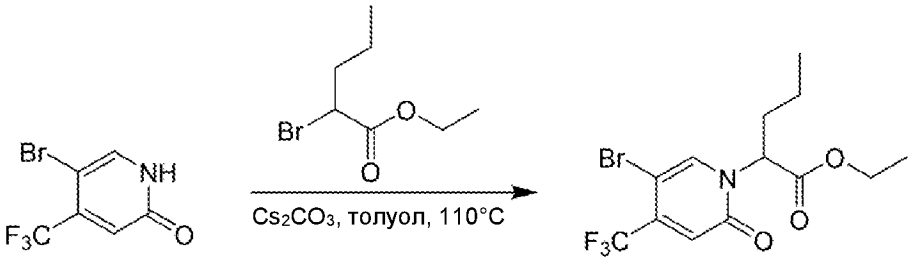
Стадия 6. (3R)-2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентановая кислота



Этил-(3R)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентаноат (550 мг, 1,46 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (240 мг, 5,84 ммоль) в MeOH (5 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. MeOH удаляли и водный материал подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 4. Смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением (3R)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентановой кислоты в виде желтого масла (400 мг). Выход 78,5% (ESI 349 $(M+H)^+$).

Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентановой кислоты

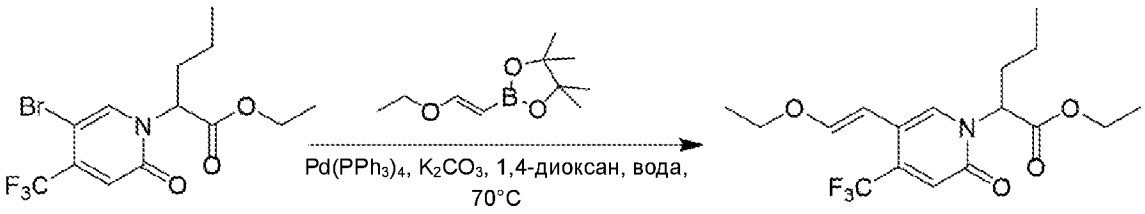
Стадия 1. Этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноат



К перемешиваемому раствору 5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2(1*H*)-она (2 г, 8,29 ммоль) и метил-2-бром-4-метилпентаноата (2,24 г, 10,78 ммоль) в толуоле (40 мл)

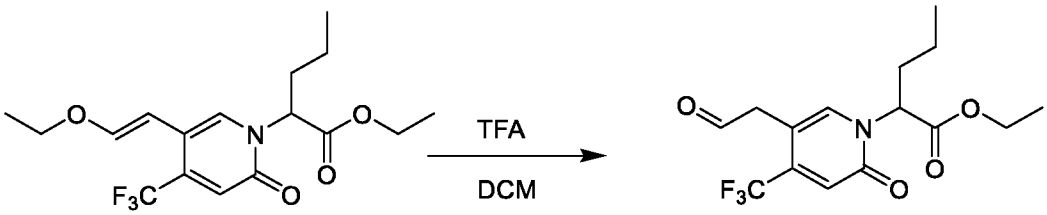
добавляли порциями Cs_2CO_3 (5,38 г, 16,58 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл EtOAc, фильтровали и промывали с помощью 20 мл EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 20:1) с получением этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноата в виде белого твердого вещества (2,3 г). Выход 65% (ESI 372,0 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-(E)-2-(5-(2-этоксивинил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноат



Смесь этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноата (2,2 г, 5,96 ммоль), (E)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,35 г, 6,85 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (206 мг, 0,17 ммоль) и K_2CO_3 (1,64 г, 11,92 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (3 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере N_2 в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды, экстрагировали с помощью EA (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (150 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*, очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением этил-(*E*)-2-(5-(2-этоксивинил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноата в виде белого твердого вещества (1 г). Выход 46% (ESI 362,1 $(M+H)^+$).

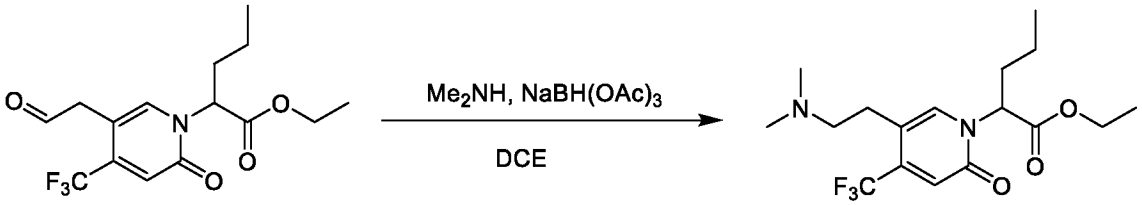
Стадия 3. Этил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноат



В смесь (*E*)-2-(5-(2-этоксивинил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-

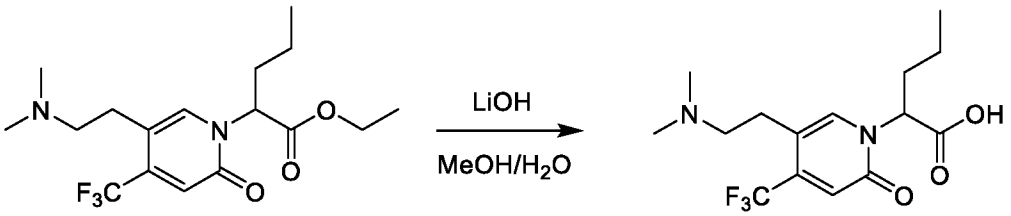
ил)пентаноата (920 мг, 2,55 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта этил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноата в виде желтого масла (800 мг), применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. Выход 94% (ESI 334,1 $[M+H]^+$).

Стадия 4. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноат



В смесь этил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноата (750 мг, 2,25 ммоль) в DCE (10 мл) при 25°C добавляли диметиламин (2 M в THF, 1,7 мл, 3,4 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (950 мг, 4,5 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата в виде желтого масла (630 мг). Выход 77% (ESI 363,1 $(M+H)^+$).

Стадия 5. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентановая кислота

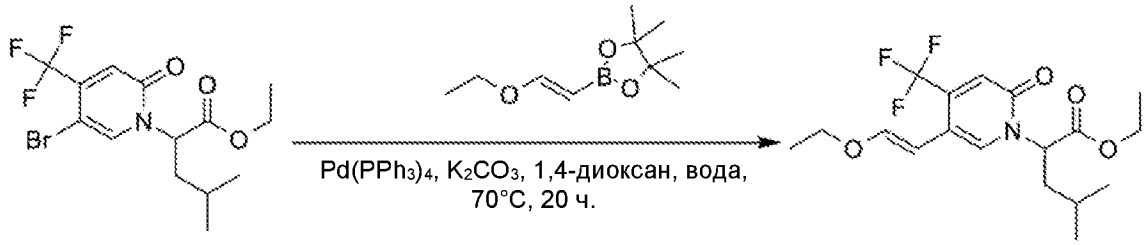


Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноат (630 г, 1,74 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH\text{-}H_2O$ (142 мг, 3,48 ммоль) в MeOH (6 мл) и воде (3 мл) при 20°C в течение 1 часа. MeOH удаляли и оставшийся водный раствор подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH = 4. Смесь очищали

посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентановой кислоты в виде желтого масла (430 мг). Выход 73% (ESI 335,1 $(M+H)^+$).

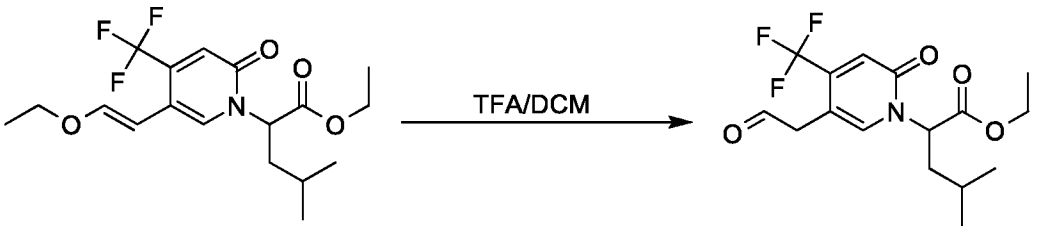
Получение 2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. 2-(E)-Этил-2-(5-(2-этоксивинил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В раствор этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (12 г, 31 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) и воде (15 мл) добавляли (E)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (9,3 г, 45,5 ммоль), K_2CO_3 (12,8 г, 93 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,8 г, 1,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:2) с получением (E)-этил-2-(5-(2-этоксивинил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (9 г). Выход 76% (ESI 376,1 $(M+H)^+$).

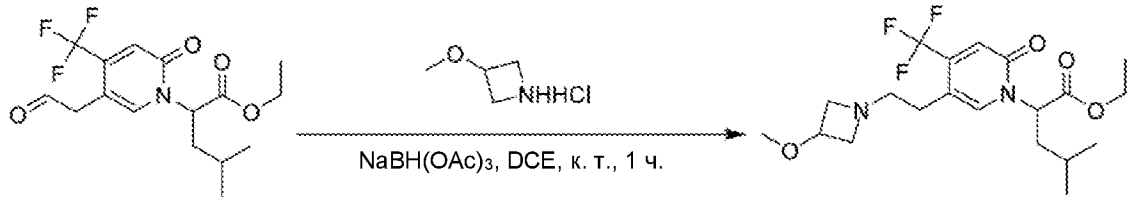
Стадия 2. Этил-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноат



Смесь (E)-этил-2-(5-(2-этоксивинил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-

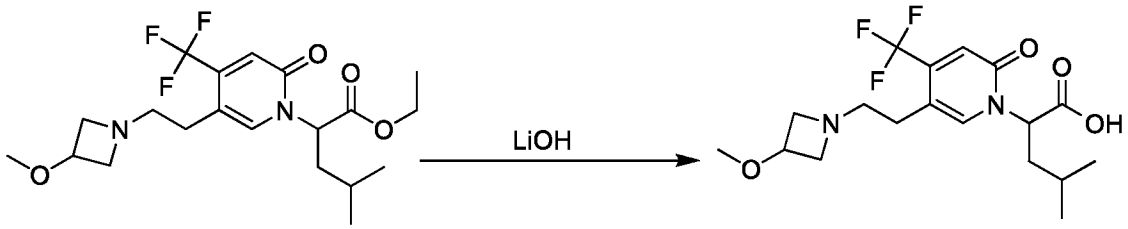
ил)-4-метилпентаноата (9 г, 24 ммоль) в TFA (25 мл) и DCM (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного этил-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата в виде желтого масла (9 г). Выход 100% (неочищенный) (ESI 348,1 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В раствор этил-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (10 г, неочищенный, 24 ммоль) в DCE (100 мл) добавляли 3-метоксиазетидина гидрохлорид (5,9 г, 48 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (10,1 г, 48 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (30 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (8 г). Выход 79% (ESI 419,2 $(M+H)^+$).

Стадия 4. 2-(5-(2-(3-Метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота

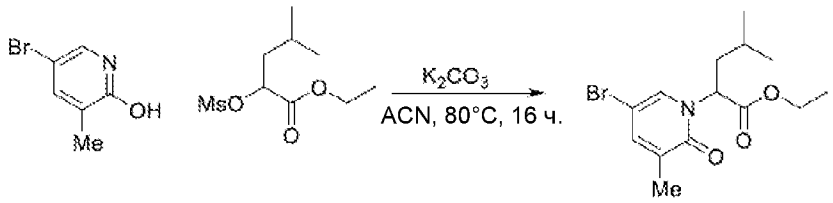


Этил-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (8 г, 19 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (2,4 г, 57 ммоль) в EtOH (60 мл) и воде (12 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч.

Реакционную смесь нейтрализовали с помощью 2 н. HCl и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде желтого твердого вещества (6 г). Выход 80% (ESI 391,1 $(M+H)^+$).

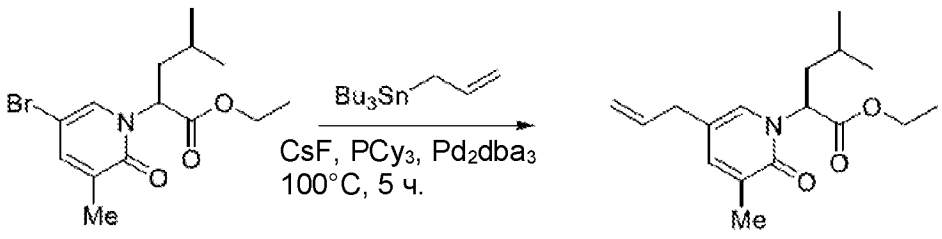
Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-бром-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-((диметиламино)метил)пиридин-2(1H)-она (500 мг, 3,28 ммоль), K_2CO_3 (1,36 г, 9,86 ммоль) и этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (1,17 г, 4,93 ммоль) в CH_3CN (20 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:2) с получением этил-2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (300 мг). Выход 31% (ESI 330 $(M+H)^+$).

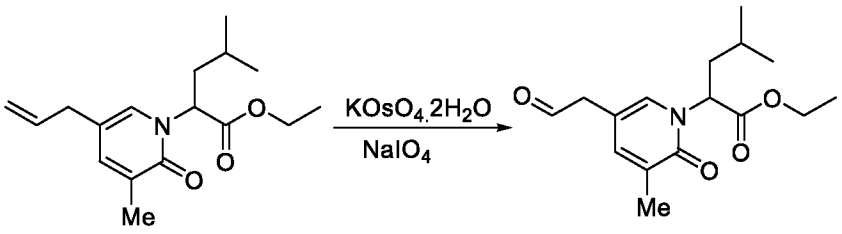
Стадия 2. Этил-2-(5-аллил-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



В раствор этил-2-(5-бром-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (2,5 г, 7,57 ммоль) и аллилтрибутилстаннана (2,5 г, 7,57 ммоль) в диоксане (25 мл) в атмосфере N_2 добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,3 г, 0,38 ммоль), и CsF (2,3 г,15,1 ммоль), и PCy_3 (212,0 мг, 0,76 ммоль) и перемешивали при 100 °C в течение 5 часов. Смесь охлаждали

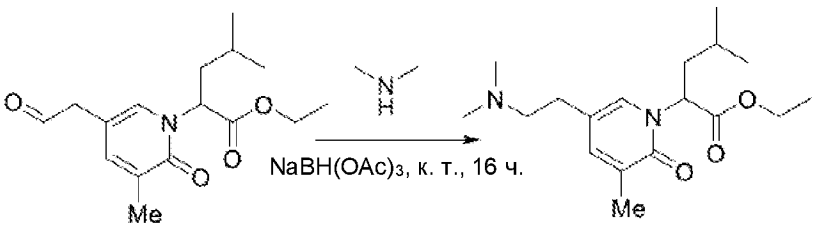
до комнатной температуры, фильтровали и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 20:1) с получением этил-2-(5-аллил-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде бесцветного масла (1,61 г). Выход 73% (ESI 292 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-4-метил-2-(3-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноат



В раствор этил-2-(5-аллил-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (1,61 г, 5,53 ммоль) в THF/H_2O (24 мл/12 мл) добавляли раствор K_2OsO_4-$2H_2O$ (21 мг, 0,058 ммоль) в H_2O (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли раствор $NaIO_4$ (2,37 г, 11,1 ммоль) в H_2O (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта этил-4-метил-2-(3-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентаноата в виде желтого масла (1,6 г, неочищенное), применяемого непосредственно в следующей реакции. (ESI 294,1 $(M+H)^+$).

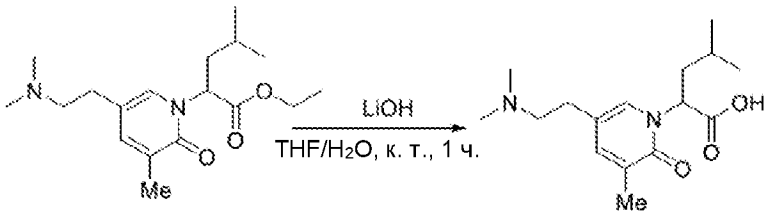
Стадия 4. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-4-метил-2-(3-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-

ил)пентаноата (2 г, 16,2 ммоль), диметиламина (2 М в THF) (41 мл) в DCE (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (5,2 г, 24,39 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (1 г). Выход 46% (ESI 323,2 $(M+H)^+$).

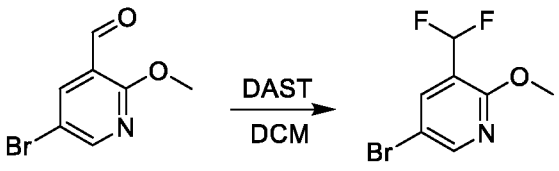
Стадия 5. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат (606 мг, 1,88 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (395 мг, 9,4 ммоль) в THF (8 мл) и воде (3 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH = 3~4. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (480 мг). Выход 87% (ESI 295 $(M+H)^+$).

Получение 2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

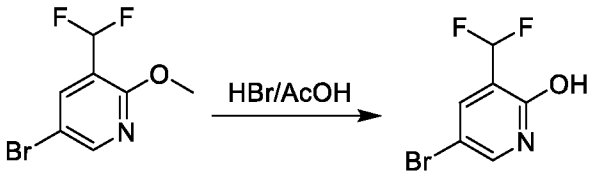
Стадия 1. 5-Бром-3-(дифторметил)-2-метоксипиридин



В смесь 5-бром-2-метоксиникотинальдегида (10,0 г, 46,3 ммоль) в сухом DCM (100 мл) в атмосфере N_2 при 0°C добавляли DAST (29,8 г, 185,2 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 2 дней. Реакционную смесь гасили с помощью 100 мл насыщенного

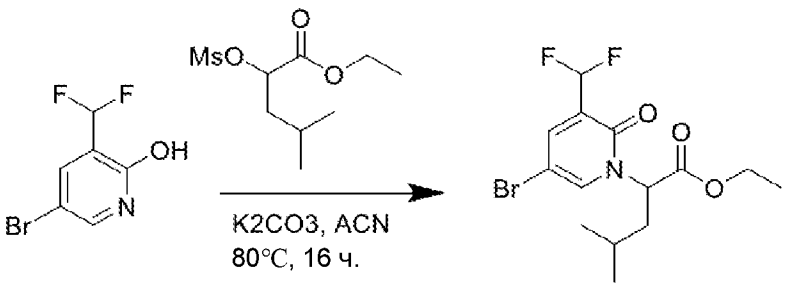
раствора NaHCO3. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью $NaHCO_3$ (насыщ., 100 мл) и солевого раствора (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 5-бром-3-(дифторметил)-2-метоксипиридина в виде желтого масла (11,0 г). Выход 100% (ESI 238,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. 5-Бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ол



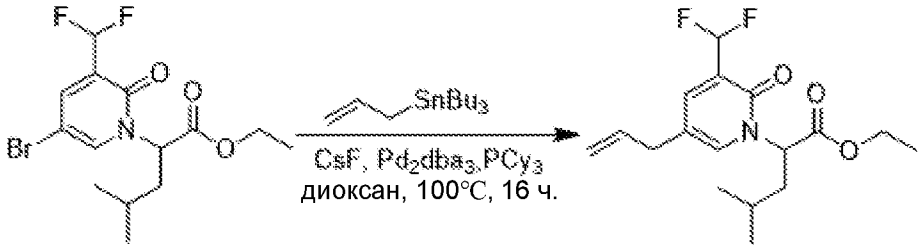
Смесь 5-бром-3-(дифторметил)-2-метоксипиридина (11,0 г, 46,2 ммоль) в HBr (33% в уксусной кислоте, 100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов и затем при 40°C в течение 75 мин. Смесь концентрировали и выливали в 100 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением 5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ола в виде белого твердого вещества (8,5 г), применяемого без дополнительной очистки. Выход 73,2% (ESI 226,0 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-2-(5-бром-3-(дифторметил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4



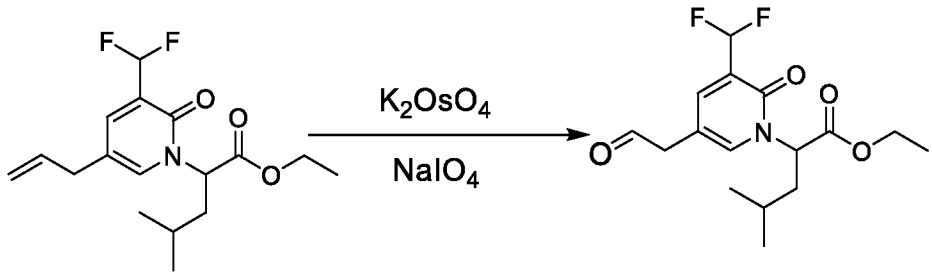
Смесь 5-бром-3-(дифторметил)пиридин-2-ола (7,0 г, 31,2 ммоль), этил-4-метил-2-((метилсульфонил)окси)пентаноата (14,0 г, 37,4 ммоль) и K_2CO_3 (14,0 г, 62,5 ммоль) в ACN (100 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали с помощью ACN (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-2-(5-бром-3-(дифторметил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4 в виде белого твердого вещества (10,0 г). Выход 80,3% (ESI 366,0 $(M+H)^+$).

Стадия 4. Этил-2-(5-аллил-3-(дифторметил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-2-(5-бром-3-(дифторметил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4 (6,0 г, 16,2 ммоль), аллилтрибутилстаннана (7,0 г, 19,2 ммоль), CsF (5,0 г, 32,4 ммоль), $Pd(dba)_3$ (720 мг, 1,62 ммоль) и PCy_3 (450 мг, 0,135 ммоль) в диоксане (100 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь выливали в воду (200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-2-(5-аллил-3-(дифторметил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4 в виде белого твердого вещества (3,0 г). Выход 71,6% (ESI 328,1 (M+H)+).

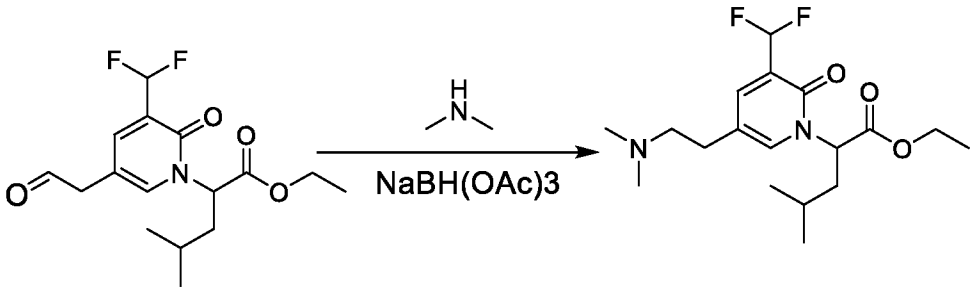
Стадия 5. Этил-2-(3-(дифторметил)-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-2-(5-аллил-3-(дифторметил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4 (3,0 г, 9,1 ммоль) в THF/H_2O (2/1, 100 мл) добавляли K_2OsO_4 (33,7 мг, 0,09 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли $NaIO_4$ (3,9, 18,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл) и высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением этил-2-(3-(дифторметил)-2-оксо-5-(2-

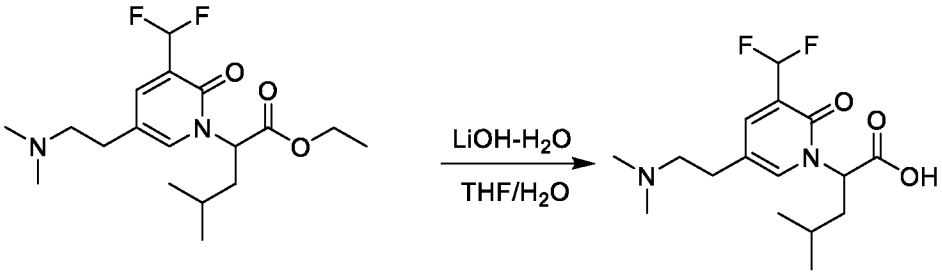
оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (3,0 г, неочищенное), применяемого без дополнительной очистки. (ESI 330,1 (M+H)+).

Стадия 6. Этил-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-2-(3-(дифторметил)-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (3,0 г, 9,1 ммоль), диметиламина (2 M в THF, 14 мл, 28 ммоль) в DCE (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли частями $NaBH(OAc)_3$ (3,8 г, 18,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (2,0 г). Выход 33,6% (ESI 359,2 $(M+H)^+$).

Стадия 7. 2-(3-(Дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота

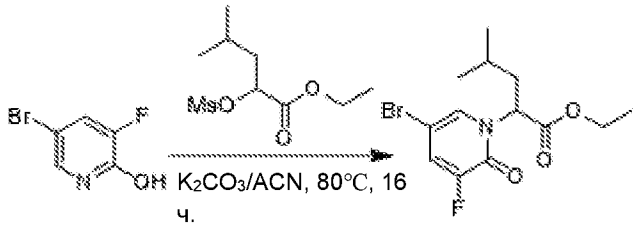


Смесь этил-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (2,0 г, 5,5 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (40 мг, 1,01 ммоль) в THF (20 мл) и воде (10 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с

обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (1,2 г). Выход 85,6% (ESI 331,1 $(M+H)^+$).

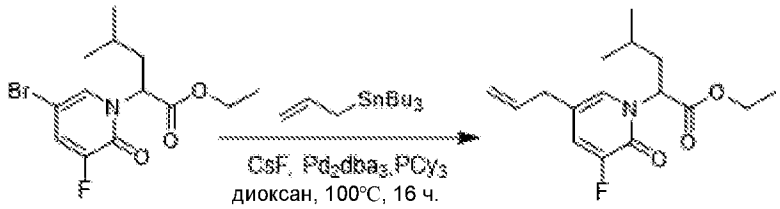
Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-бром-3-фторпиридин-2-ола (5,0 г, 15,6 ммоль), K_2CO_3 (7,36 г, 53,3 ммоль) и этил-4-метил-2-(метилсульфонилокси)пентаноата (9,9 г, 23,4 ммоль) в CH_3CN (180 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:2) с получением этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (6,5 г). Выход 81% (ESI 334,0 $(M+H)^+$).

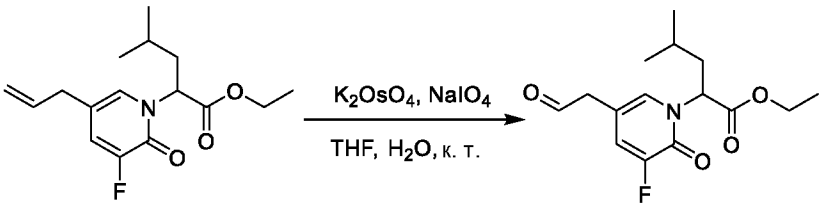
Стадия 2. Этил-2-(5-аллил-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (5,0 г, 7,6 ммоль), аллилтрибутилстаннана (6,0 г, 9,1 ммоль), Pd_2dba_3 (240,0 мг, 0,76 ммоль), PCy_3 (450 мг, 0,76 ммоль), CsF (4,6 г, 15,1 ммоль) в безводном диоксане (100 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl (100 мл) и EtOAc

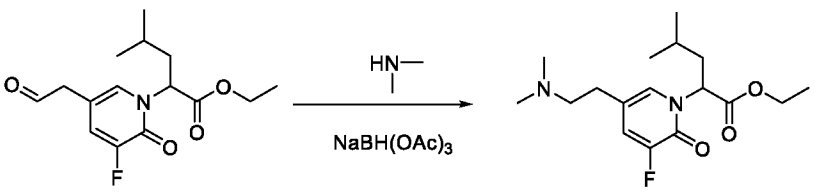
(100 мл). Отделенную смесь и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-2-(5-аллил-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого твердого вещества (3,0 г). Выход 69% (ESI 296,2 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



В раствор этил-2-(5-аллил-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (5,5 г, 18,6 ммоль) в THF/H_2O (60 мл/20 мл) добавляли раствор K_2OsO_4-$2H_2O$ (60,0 мг, 0,16 ммоль) в H_2O (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли раствор $NaIO_4$ (7,8 г, 37,2 ммоль) в H_2O (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (120 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (5,0 г, неочищенное), применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. (ESI 298,1 $(M+H)^+$).

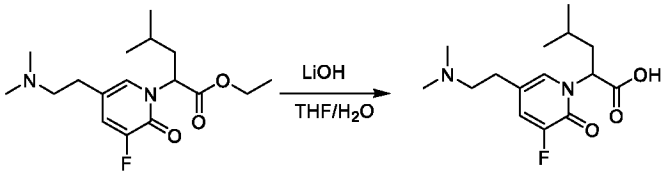
Стадия 4. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)-4-

метилпентаноата (1,2 г, 4,0 ммоль) в DCE (50 мл) при 25°C добавляли диметиламин (2,0 M в THF, 8,0 мл, 16,0 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли при 5°C $NaBH(OAc)_3$ (1,7 г, 8,0 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (800 мг) в виде бесцветного масла. Выход 60% (ESI 327,1 $(M+H)^+$).

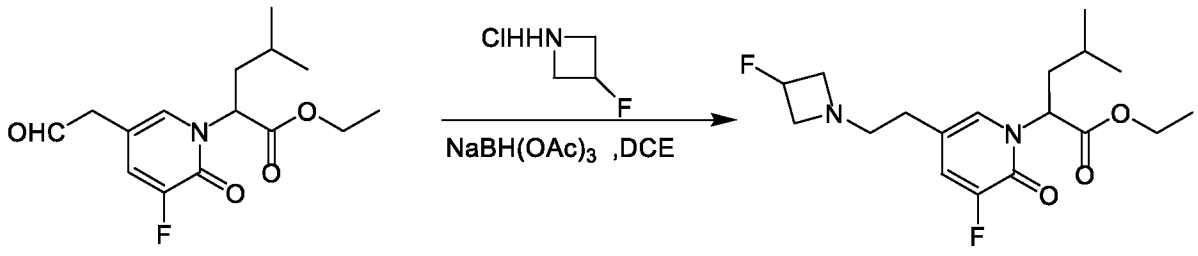
Стадия 5. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат (800 мг, 2,45 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH\text{-}H_2O$ (310,0 мг, 7,35 ммоль) в THF (4 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. THF удаляли и водный слой подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 5~6. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (700 мг). Выход 88% (ESI 299,2 $(M+H)^+$).

Получение 2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

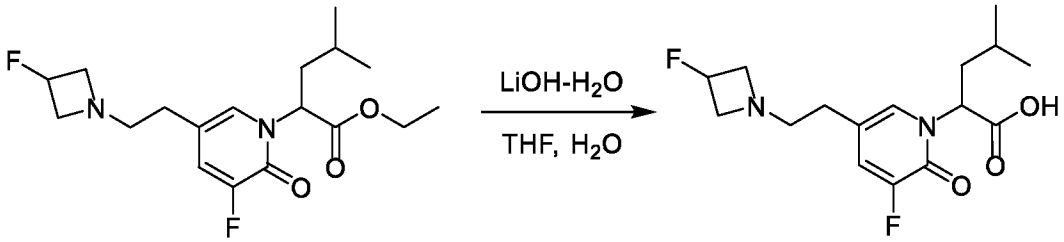
Стадия 1. Этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)-4-

метилпентаноата (5 г, 15 ммоль) в DCE (70 мл) при 25°C добавляли 3-фторазетидина гидрохлорид (1,8 г, 22,5 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Добавляли при 5°C $NaBH(OAc)_3$ (6,4 г, 30 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (3,8 г) в виде желтого масла. Выход: 63% (ESI 357,2 $(M+H)^+$).

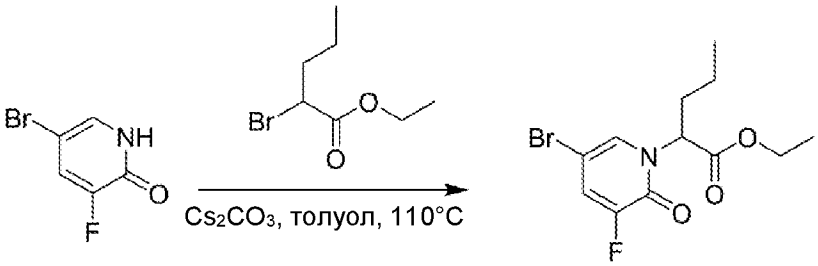
Стадия 2. 2-(3-Фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



Метил-этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (86 мг, 0,24 ммоль) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (50 мг, 1,2 ммоль) в THF (3 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (55 мг). Выход 70% (ESI 329,1 $(M+H)^+$).

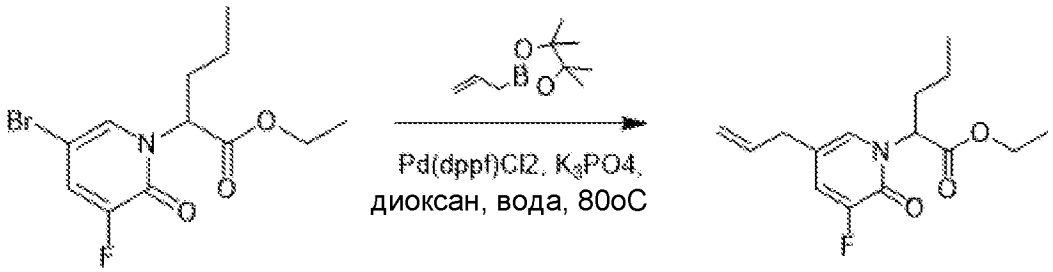
Получение 2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентаноат



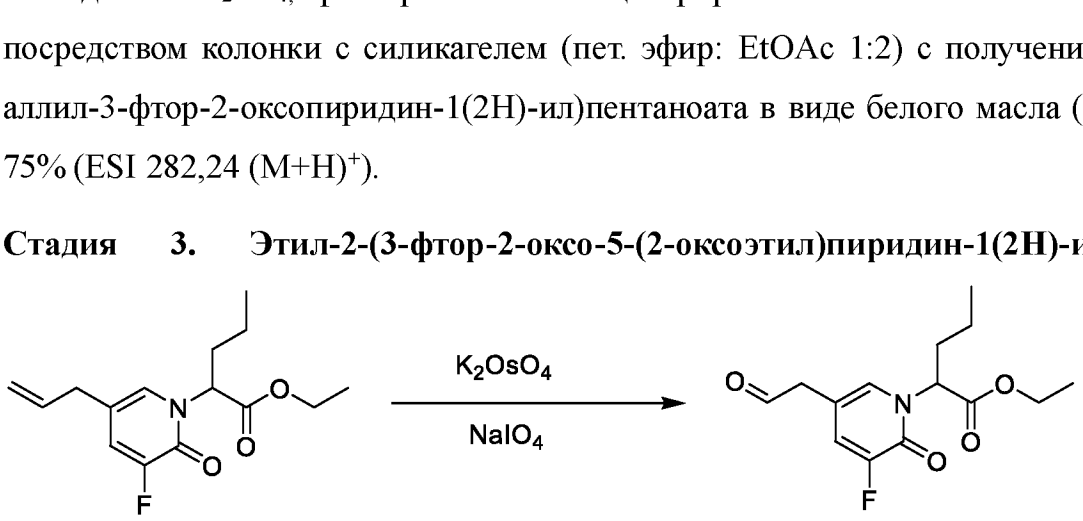
Смесь 5-бром-3-фторпиридин-2(1H)-она (2,1 г, 11,0 ммоль), этил-2-бромпентаноата (3,43 г, 16,5 ммоль) и Cs_2CO_3 (7,17 г, 22,0 ммоль) в толуоле (50 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, промывали с помощью EtOAc, концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 2:1) с получением этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентаноата в виде белого масла (2,9 г). Выход 82% (ESI 320,02 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-2-(5-аллил-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентаноат



Смесь этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентаноата (2,9 г, 13,2 ммоль), 2-аллил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,66 г, 15,8 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (482,5 мг, 0,66 ммоль) и K_3PO_4 (5,60 г, 26,4 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью 50 мл воды, экстрагировали с помощью EA (60 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:2) с получением этил-2-(5-аллил-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентаноата в виде белого масла (1,9 г). Выход 75% (ESI 282,24 $(M+H)^+$).

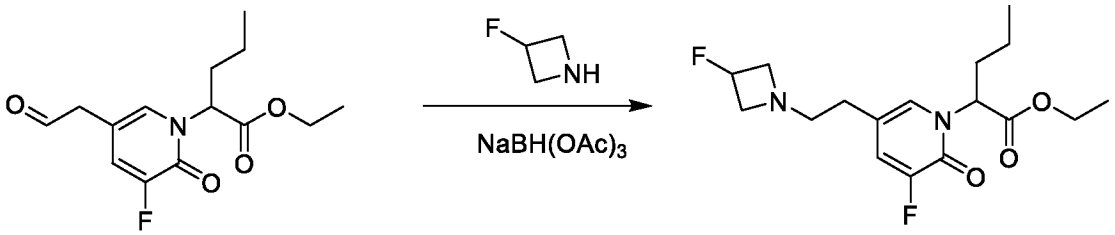
Стадия 3. Этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноат



В смесь этил-этил-2-(5-аллил-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентаноата (1,9 г, 6,7 ммоль) в THF (20 мл) и H_2O (30 мл) добавляли K_2OsO_4 (25,8 мг, 0,07 ммоль) и

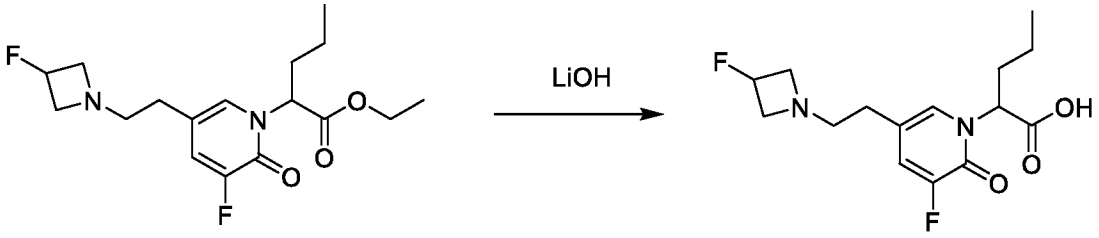
перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли $NaIO_4$ (3,9, 13,4 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата в виде желтого масла (1,7 г, неочищенное), применяемого непосредственно в следующей реакции. (ESI 284,12 (M+H)+).

Стадия 4. Этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентаноат



Смесь этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (1,7 г, 6 ммоль), AcOH (0,44 г, 7,2 ммоль) и 3-фторазетидина гидрохлорида (1,0 г, 9,0 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (2,54 г, 12 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентаноата в виде желтого масла (700 мг). Выход 40% (ESI 343,18 $(M+H)^+$).

Стадия 5. 2-(3-Фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентановая кислота

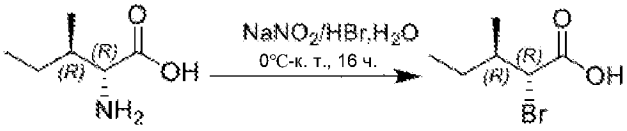


Этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-

ил)пентаноат (700 мг, 2,05 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (344 мг, 8,2 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 20%) с получением 2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты в виде желтого твердого вещества (500 мг). Выход 78% (ESI 315,14 $(M+H)^+$).

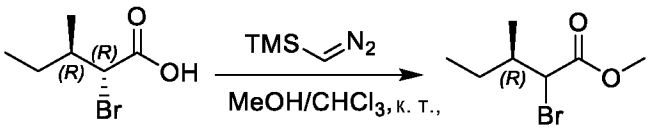
Получение (3*R*)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентановой кислоты

Стадия 1. (2*R*, 3*R*)-2-Бром-3-метилпентановая кислота



В раствор D-изолейцина (10,0 г, 76,23 ммоль) в H_2O (50 мл) добавляли 40% HBr в воде (100 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям раствор нитрита натрия (7,9 г, 114,35 ммоль) в H_2O (10 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл X 3). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (2*R*, 3*R*)-2-бром-3-метилпентановой кислоты в виде коричневого масла, применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки (14,0 г). Выход 95% (ESI 195,1 $(M+H)^+$).

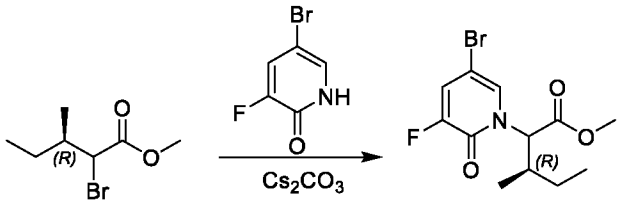
Стадия 2. Метил-(3*R*)-2-бром-3-метилпентаноат



Смесь (2*R*, 3*R*)-2-бром-3-метилпентановой кислоты (12,6 г, 64,60 ммоль) в MeOH/$CHCl_3$ (30 мл/90 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям (диазометил)триметилсилан (2,0 М в гексане; 64,6 мл, 129,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала

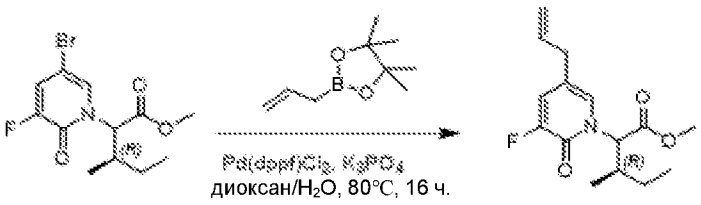
завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением метил-(3*R*)-2-бром-3-метилпентаноата в виде желтого масла, применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки (12,0 г). Выход 89% (ESI 209,1 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Метил-(3*R*)-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентаноат



Смесь 5-бром-3-фторпиридин-2(1*H*)-она (3,1 г, 16,15 ммоль), Cs_2CO_3 (10,5 г, 32,3 ммоль) и метил-(3*R*)-2-бром-3-метилпентаноата (5,06 г, 24,23 ммоль) в диоксане (100 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением метил-(3R)-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-3-метилпентаноата в виде бесцветного масла (2,2 г). Выход 43% (ESI 322,0 $(M+H)^+$).

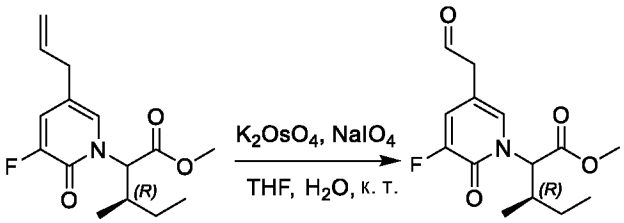
Стадия 4. Метил-(3*R*)-2-(5-аллил-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентаноат



Смесь метил-(3*R*)-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентаноата (2,2 г, 6,87 ммоль), 2-аллил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,5 г, 20,61 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (251 мг, 0,34 ммоль) и K_3PO_4 (2,9 г, 13,74 ммоль, 2,0 *экв.*) в диоксане (100 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением метил-(3*R*)-2-(5-аллил-3-

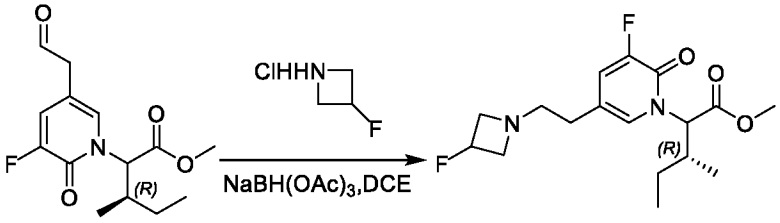
фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентаноата в виде желтого масла (1,2 г). Выход 55% (ESI 282,1 $(M+H)^+$).

Стадия 5. Метил-(3*R*)-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентаноат



В раствор метил-(3*R*)-2-(5-аллил-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентаноата (1,2 г, 4,27 ммоль) в THF/H_2O (20 мл/20 мл) добавляли раствор K_2OsO_4-$2H_2O$ (15,7 мг, 0,043 ммоль) в H_2O (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли по каплям раствор $NaIO_4$ (1,8 г, 8,54 ммоль) в H_2O (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-(3*R*)-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентаноата в виде бесцветного масла, применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки (1,3 г, неочищенное). (ESI 284,1 $(M+H)^+$).

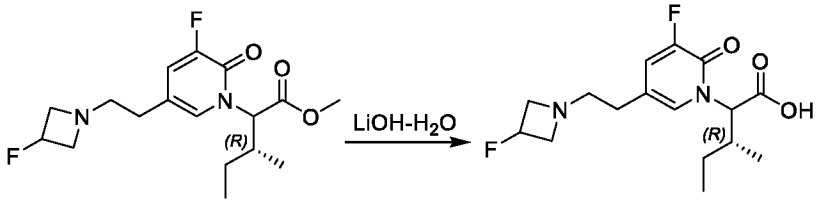
Стадия 6. Метил-(3*R*)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентаноат



В смесь метил-(3*R*)-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентаноата (1,3 г, 4,59 ммоль) в DCE (20 мл) при 25°C добавляли 3-фторазетидина гидрохлорид (768 мг, 6,89 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 1

часа. Добавляли при 5°C $NaBH(OAc)_3$ (2,9 г, 13,77 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 20:1) с получением метил-(3*R*)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентаноата в виде коричневого масла (800 мг). Выход 51% (ESI 343,1 $[M+H]^+$).

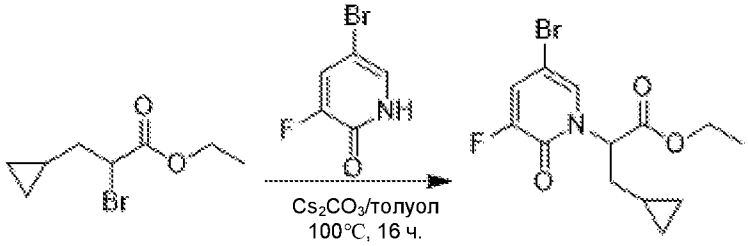
Стадия 7. (3*R*)-2-(3-Фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентановая кислота



Метил-(3*R*)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентаноат (800 мг, 2,34 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (491 мг, 11,7 ммоль) в EtOH (5 мл) и воде (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 5~6, концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~100%) с получением (3*R*)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (600 мг). Выход 78% (ESI 329,2 $(M+H)^+$).

Получение 3-циклопропил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пропановой кислоты

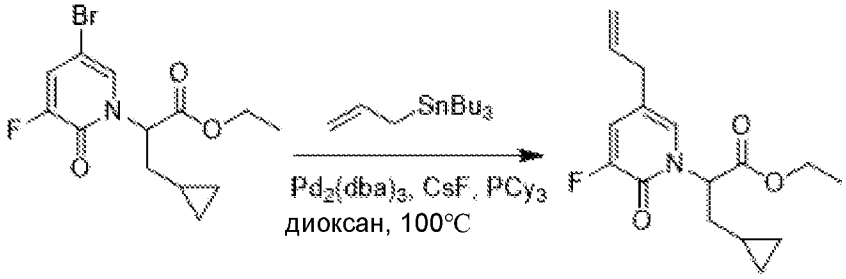
Стадия 1. Этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-циклопропилпропаноат



Смесь 5-бром-3-фторпиридин-2(1*H*)-она (2,0 г, 10,4 ммоль), Cs_2CO_3 (6,5 г, 20,8 ммоль) и этил-2-бром-3-циклопропилпропаноата (2,7 г, 12,4 ммоль) в толуоле (50 мл)

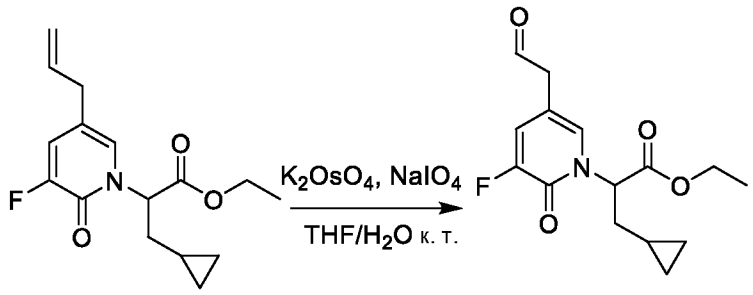
перемешивали при 110°C в течение 16 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-циклопропилпропаноата в виде желтого масла (2,0 г). Выход 58% (ESI 333 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-2-(5-аллил-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-циклопропилпропаноат



Смесь этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-циклопропилпропаноата (1,5 г, 4,5 ммоль), аллилтрибутилстаннана (1,5 г, 5,4 ммоль), CsF (1,4 г, 9 ммоль), $Pd(dba)_3$ (126 мг, 0,45 ммоль) и PCy_3 (206 мг, 0,225 ммоль) в диоксане (100 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-2-(5-аллил-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-циклопропилпропаноата в виде желтого масла (1,0 г). Выход 83% (ESI 294 (M+H)+).

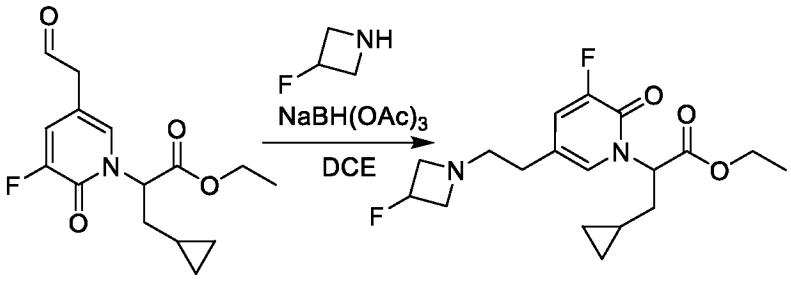
Стадия 3. Этил-3-циклопропил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропаноат



В раствор этил-2-(5-аллил-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-

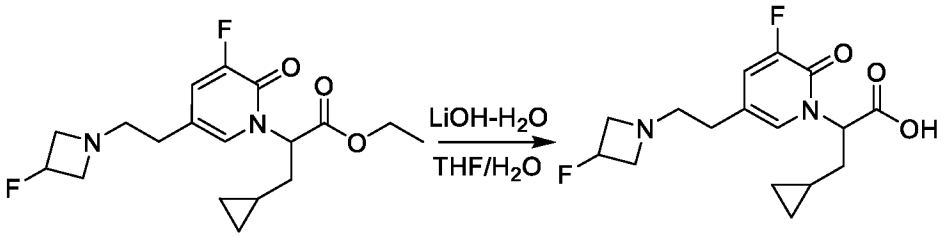
циклопропилпропаноата (800 мг, 2,7 ммоль) в THF/H_2O (60 мл/20 мл) добавляли раствор K_2OsO_4-$2H_2O$ (10 мг, 0,027 ммоль) в H_2O (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли раствор $NaIO_4$ (1,1 г, 5,4 ммоль) в H_2O (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением этил-3-циклопропил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропаноата в виде желтого масла, применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки (820 мг, неочищенный). (ESI 296 $(M+H)^+$).

Стадия 4. Этил-3-циклопропил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пропаноат



Смесь этил-3-циклопропил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропаноата (500 мг, 1,7 ммоль) и 3-фторазетидина гидрохлорида (188 мг, 1,7 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (530 г, 1,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-3-циклопропил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пропаноата в виде желтого масла (300 мг). Выход 31% (ESI 355 $(M+H)^+$).

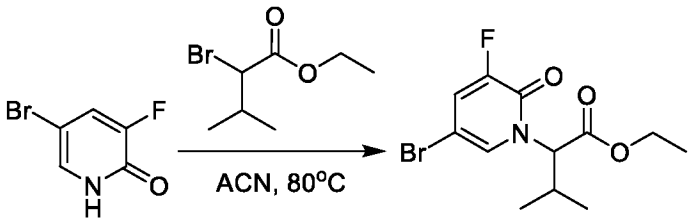
Стадия 5. 3-Циклопропил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пропановая кислота



Этил-3-циклопропил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пропаноат (300 мг, 0,84 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (178 мг, 4,20 ммоль) в THF (10 мл) и воде (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 5 с помощью 1 н. HCl и концентрировали. Смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (200 мг). Выход 86% (ESI 327 $(M+H)^+$).

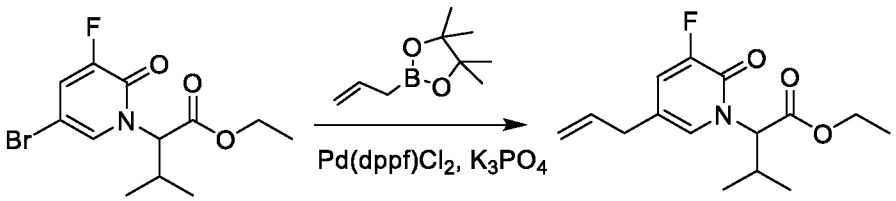
Получение 2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутаноат



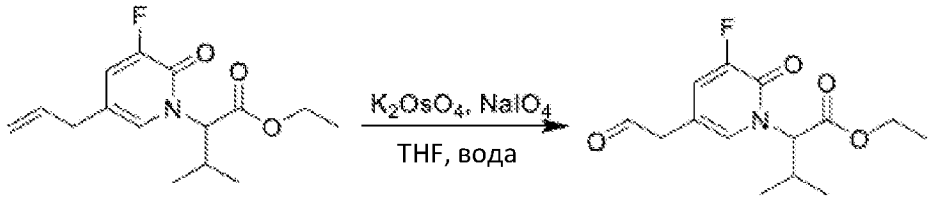
Смесь 5-бром-3-фторпиридин-2(1*H*)-она (5,0 г, 26,2 ммоль, 1,0 *экв.*), K_2CO_3 (7,2 г, 52,4 ммоль, 2,0 *экв.*) и этил-2-бром-3-метилбутаноата (6,5 г, 31,4 ммоль, 1,2 *экв.*) в ACN (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутаноата в виде желтого масла (3,0 г). Выход 36% (ESI 320,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-2-(5-аллил-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутаноат



Смесь этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутаноата (3,0 г, 9,4 ммоль, 1 *экв.*), 2-аллил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,9 г, 11,3 ммоль, 1,2*экв.*), $Pd(dppf)Cl_2$ (343,6 мг, 0,47 ммоль, 0,05 *экв.*) и K_3PO_4 (4,0 г, 18,8 ммоль, 2,0 *экв.*) в диоксане (100 мл) и H_2O (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Добавляли воду (200 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-2-(5-аллил-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутаноата в виде желтого масла (2,4 г). Выход 92% (ESI 282,0 (M+H)+).

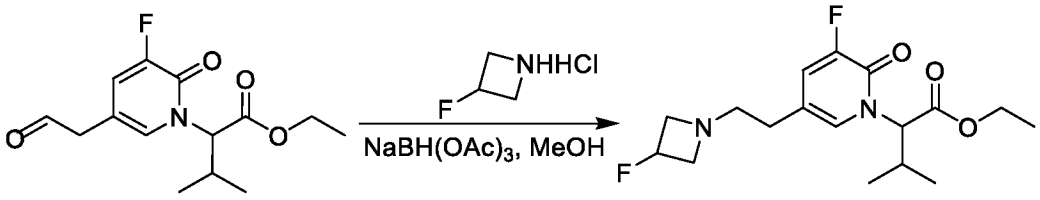
Стадия 3. Этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутаноат



В раствор этил-2-(5-аллил-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутаноата (2,4 г, 8,6 ммоль, 1,0 *экв.*) в THF (100 мл) и H_2O (30 мл) добавляли раствор K_2OsO_4-$2H_2O$ (32 мг, 0,086 ммоль, 0,01 *экв.*) в H_2O (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли раствор $NaIO_4$ (3,7 г, 17,2 ммоль, 2,0 *экв.*) в H_2O (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Добавляли воду (100 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутаноата в виде желтого масла, применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки (1,6 г,

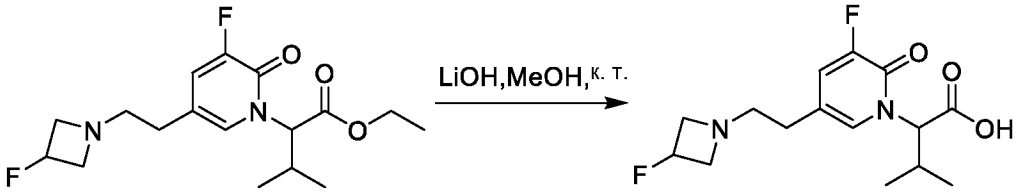
неочищенное). (ESI 284,1 $(M+H)^+$).

Стадия 4. Этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутаноат



Смесь этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутаноата (1,6 г, 5,7 ммоль, 1,0 *экв.*) и 3-фторазетидина гидрохлорида (427,5 мг, 5,7 ммоль, 1,0 *экв.*) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (1,8 г, 8,6 ммоль, 1,5 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 1:1) с получением этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутаноата в виде желтого масла (700 мг). Выход с двух стадий – 24% (ESI 343,1 $(M+H)^+$).

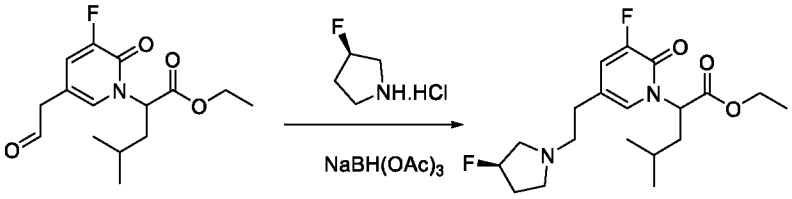
Стадия 5. 2-(3-Фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутановая кислота



Этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутаноат (700 мг, 2,0 ммоль, 1,0 *экв.*) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (336 мг, 8,0 ммоль, 4,0 *экв.*) в MeOH (10 мл) и воде (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 5 с помощью 1 н. HCl и концентрировали. Смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутановой кислоты в виде белого твердого вещества (500 мг). Выход 78% (ESI 315,1 $(M+H)^+$).

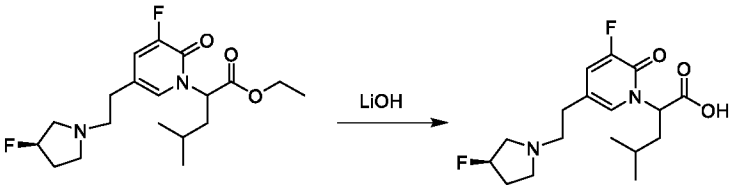
Получение 2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(*2H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (3,3 г, 11,2 ммоль) в DCE (70 мл) при 25°C добавляли (R)-3-фторпирролидина гидрохлорид (1,4 г, 11,2 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Добавляли при 5°C $NaBH(OAc)_3$ (4,6 г, 22,4 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением соединения этил-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (1,7 г) в виде желтого масла. Выход 41% (ESI 371,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. 2-(3-Фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(*2H*)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат (1,7 г, 4,59 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (960,0 мг, 23,0 ммоль, 5,0 *экв.*) в MeOH (12 мл) и воде (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. MeOH удаляли и водный раствор подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH = 5. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (1,1 г). Выход 70% (ESI 343,1 $(M+H)^+$).

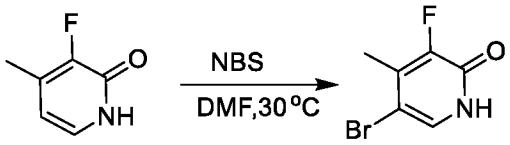
Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. 3-Фтор-4-метилпиридин-2(1H)-он



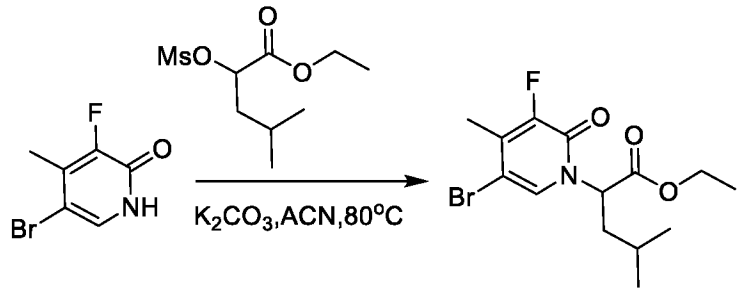
Смесь 4-метилпиридин-2(1H)-она (10 г, 92 ммоль, 1,0 *экв.*) и selectfluor (16 г, 46 ммоль, 0,5 *экв.*) в $CHCl_3$ (100 мл) и воде (100 мл) перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NaCl (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (EtOAc: DCM: MeOH 100: 10: 6) с получением 3-фтор-4-метилпиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (2,4 г). Выход 21% (ESI 128 $(M+H)^+$). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 13,53 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 6,6, 0,6 Гц, 1H), 6,14 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 2,24 (d, J = 2,5 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ -140,20.

Стадия 2. 5-Бром-3-фтор-4-метилпиридин-2(1H)-он



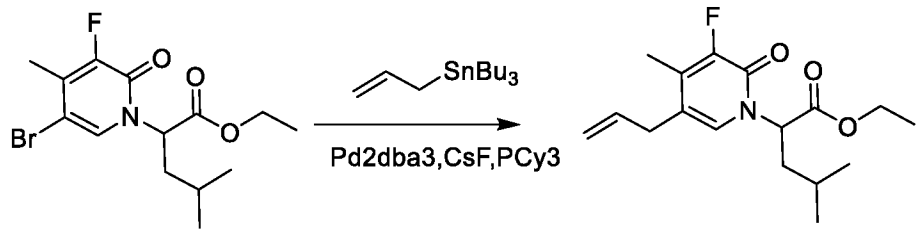
В раствор 3-фтор-4-метилпиридин-2(1H)-она (2,4 г, 18,9 ммоль, 1,0 *экв.*) в DMF (20 мл) добавляли NBS (3,7 г, 20,8 ммоль, 1,1 *экв.*) и перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой (A: вода (0,01% TFA); B ACN, 45% B) с получением 5-бром-3-фтор-4-метилпиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (3 г). Выход 77% (ESI 206 $(M+H)^+$). ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 2,31 (d, J = 3,0 Гц, 3H).

Стадия 3. Этил-2-(5-бром-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-бром-3-фтор-4-метилпиридин-2(1H)-она (3,0 г, 14,6 ммоль, 1,0 *экв.*), K_2CO_3 (4 г, 29,3 ммоль, 2,0 *экв.*) и этил-4-метил-2-((метилсульфонил)окси)пентаноата (7 г, 29,3 ммоль, 2 *экв.*) в CH_3CN (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь фильтровали и промывали с помощью CH_3CN (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-2-(5-бром-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (4,5 г). Выход 89% (ESI 348 $(M+H)^+$).

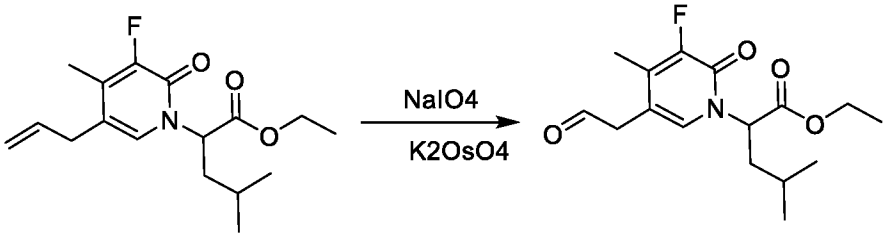
Стадия 4. Этил-2-(5-аллил-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-2-(5-бром-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (4,5 г, 13 ммоль, 1,0 *экв.*), аллилтрибутилстаннана (35,6 г, 16,9 ммоль, 1,3 *экв.*), Pd_2dba_3 (595 мг, 0,65 ммоль, 0,05 *экв.*), PCy_3 (364 мг, 1,3 ммоль, 0,1 *экв.*) и CsF (4 г, 26 ммоль, 2,0 *экв.*) в безводном диоксане (100 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 100°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли насыщенный раствор NH4Cl (100 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 4:1) с получением этил-2-(5-аллил-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого твердого вещества (2 г). Выход 50% (ESI 310 $(M+H)^+$). ^1H ЯМР (400 МГц,

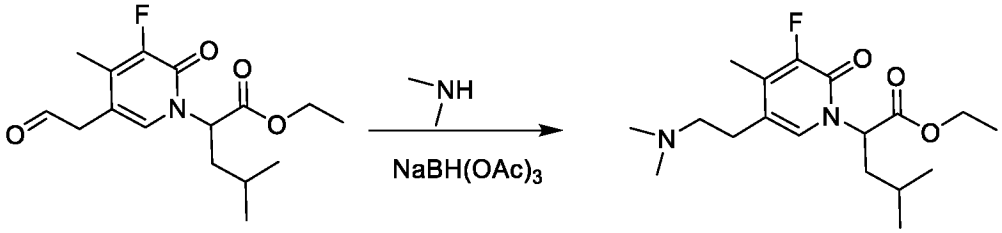
$CDCl_3$) δ 6,86 (s, 1H), 5,93 – 5,84 (m, 1H), 5,77 – 5,73 (m, 1H), 5,18 – 5,03 (m, 2H), 4,20 (q, *J* = 8 Гц, 2H), 3,18 – 3,14 (m, 2H), 2,13 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H), 2,01 – 1,94 (m, 1H), 1,90 – 1,84 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 8 Гц, 2H), 0,98 – 0,91 (m, 6H).

Стадия 5. Этил-2-(3-фтор-4-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В раствор этил-2-(5-аллил-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (1,8 г, 5,8 ммоль, 1,0 *экв.*) в THF/H_2O (60 мл/20 мл) добавляли раствор K_2OsO_4-$2H_2O$ (21 мг, 0,058 ммоль, 0,01 *экв.*) в H_2O (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли раствор $NaIO_4$ (1,25 г, 11,7 ммоль, 2,0 *экв.*) в H_2O (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли с помощью 100 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением этил-2-(3-фтор-4-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла, применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки (2 г, неочищенное). (ESI 312 $(M+H)^+$).

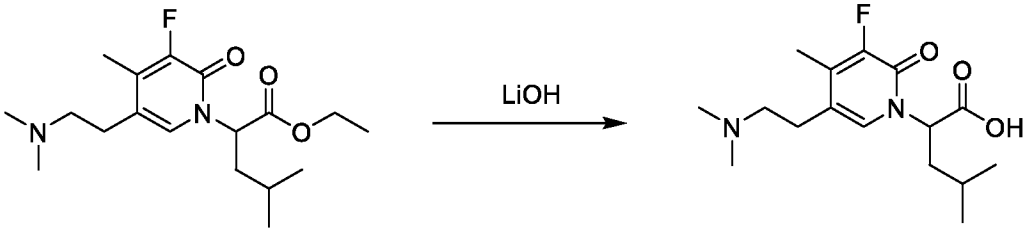
Стадия 6. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-2-(3-фтор-4-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (2,0 г, 6,42 ммоль) и диметиламина (9,64 мл, 19,27 ммоль) (2,0 M) в

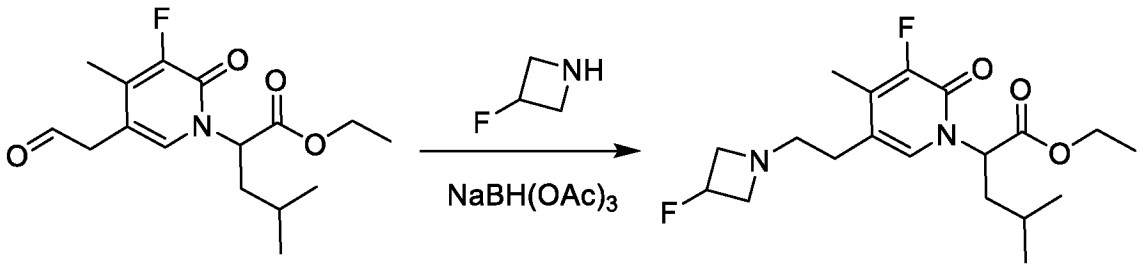
THF добавляли в DCE (32,1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли $NaBH(OAc)_3$ (4,08 г, 19,3 ммоль, 3,0 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой в условии NH_4HCO_3 (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (1,41 г, 4,14 ммоль, выход 64,5%) в виде желтого масла. (ESI 341 $(M+H)^+$).

Стадия 7. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



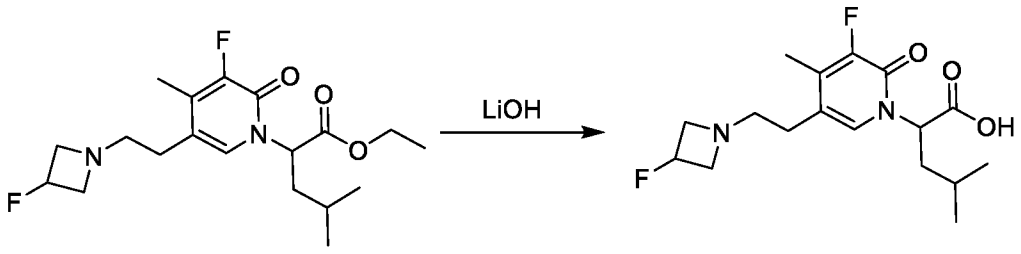
Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (1,41 г, 4,14 ммоль) обрабатывали с помощью гидроксида лития (0,496 г, 20,71 ммоль) в MeOH (10 мл) и воде (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. MeOH удаляли и водный раствор подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH = 5. Остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой в нейтральных условиях (A: вода, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (1,21 г, 3,87 ммоль, выход 94%). (ESI 313 $(M+H)^+$).

Получение 2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты. Стадия 1. Этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-2-(3-фтор-4-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (2 г, 6,4 ммоль) и 3-фторазетидина гидрохлорида (2,1 г, 19,3 ммоль, 3,0 *экв.*) в DCE (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли $NaBH(OAc)_3$ (4,2 г, 19,3 ммоль, 3,0 *экв.*) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 70% B) с получением этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (1 г). Выход 42% (ESI 371 $(M+H)^+$).

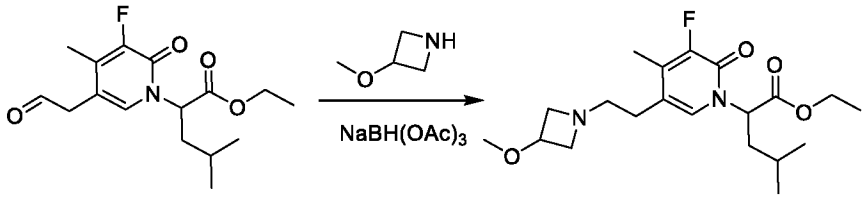
Стадия 2. 2-(3-Фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



Этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (1 г, 2,7 ммоль, 1,0 *экв.*) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (567 мг, 13,5 ммоль, 5,0 *экв.*) в MeOH (10 мл) и воде (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 5 с помощью 1 н. HCl и концентрировали. Смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой в нейтральных условиях (A: вода, B: MeOH, 60% B) с получением 2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (800 мг). Выход 86% (ESI 343 $(M+H)^+$).

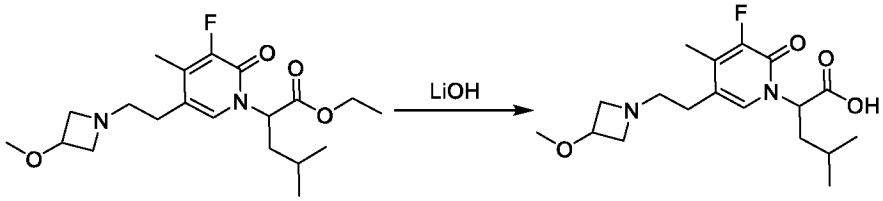
Получение 2-(3-фтор-5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-2-(3-фтор-4-метил-2-оксо-5-(2-оксоэтил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (4,5 г, 14,4 ммоль) и 3-метоксиазетидина гидрохлорида (2,7 г, 21,7 ммоль) в DCE (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли $NaBH(OAc)_3$ (6,2 г, 29,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде желтого масла (2,7 г). Выход 49% (ESI 383,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. 2-(3-Фтор-5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановая кислота

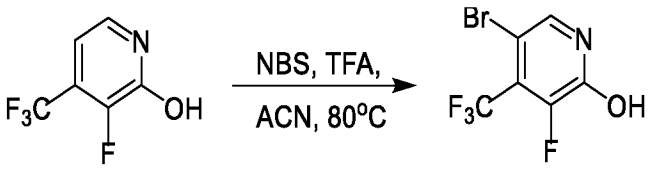


Этил-2-(3-фтор-5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат (3,0 г, 7,9 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (1,6 г, 39,3 ммоль) в EtOH (20 мл) и воде (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. EtOH удаляли и водный слой подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 5 и концентрировали. Смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке

C18/120 г (A: вода, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (2,4 г). Выход 86% (ESI 355,3 $(M+H)^+$).

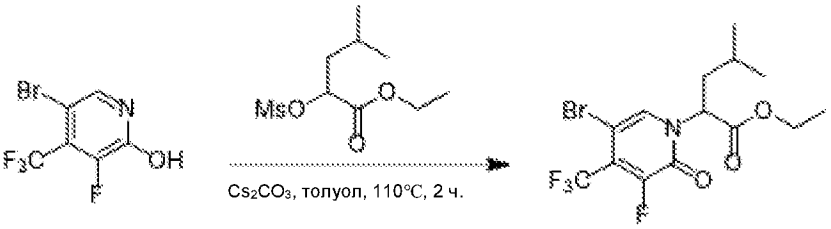
Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. 5-Бром-3-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ол



Смесь 3-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ола (16,0 г, 88,35 ммоль) и NBS (23,5 г, 132,53 ммоль) в TFA (32 мл) и MeCN (320 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (петролейный эфир: EtOAc 1: 1) с получением 5-бром-3-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ола в виде белого твердого вещества (19,7 г). Выход 86% (ESI 259,9 $(M+H)^+$).

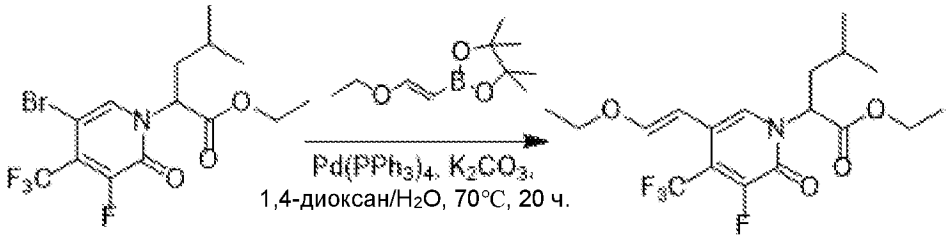
Стадия 2. Этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь 5-бром-3-фтор-4-(трифторметил)пиридин-2-ола (19,7 г, 75,77 ммоль), Cs_2CO_3 (49,3 г, 151,54 ммоль) и этил-4-метил-2-((метилсульфонил)окси)пентаноата (23,5 г, 98,5 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь фильтровали и промывали с помощью EtOAc (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде белого твердого

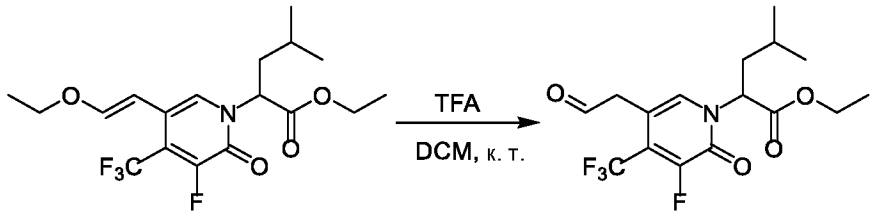
вещества (12,4 г). Выход 41% (ESI 402,0 $(M+H)^+$).

Стадия 3. Этил-(*E*)-2-(5-(2-этоксивинил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



Смесь этил-2-(5-бром-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (9,7 г, 24,12 ммоль), (*E*)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5,7 г, 28,94 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (832 мг, 0,72 ммоль) и K_2CO_3 (6,7 г, 48,24 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере N_2 в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали в 100 мл воды и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир: EtOAc 10:1) с получением этил-(*E*)-2-(5-(2-этоксивинил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (6,0 г). Выход 63% (ESI 394,1 $(M+H)^+$).

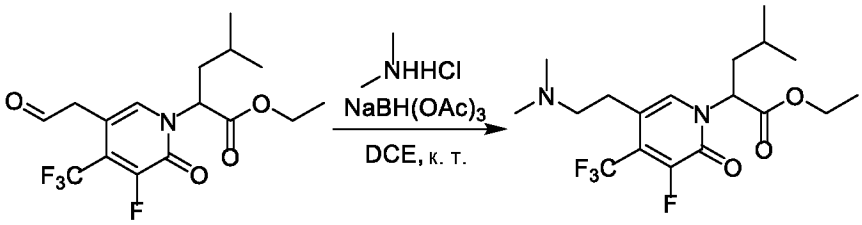
Стадия 4. Этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-(*E*)-2-(5-(2-этоксивинил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (6,0 г, 15,25 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TFA (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$

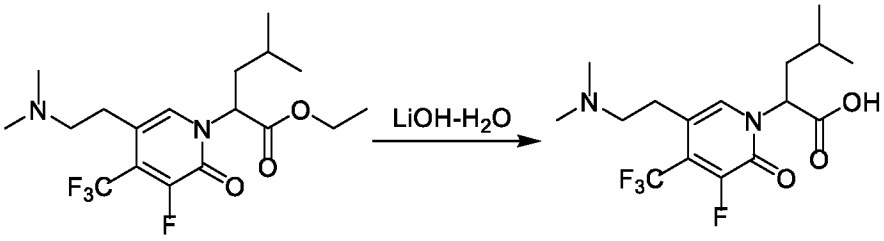
(30 мл) и солевого раствора (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде бесцветного масла (5,5 г), применяемого непосредственно в следующей реакции без дополнительной очистки. Выход 99% (ESI 366,1 $[M+H]^+$).

Стадия 5. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-2-(3-фтор-2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата (5,5 г, 15,06 ммоль) в DCE (100 мл) при 25°C добавляли диметиламина гидрохлорид (2,5 г, 30,12 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли при 5°C $NaBH(OAc)_3$ (6,4 г, 30,12 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноата в виде коричневого масла (4,5 г). Выход 76% (ESI 395,1 $[M+H]^+$).

Стадия 6. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановая кислота

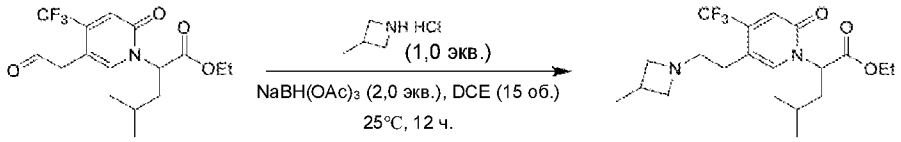


Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентаноат (4,5 г, 11,41 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (2,4 г, 57,05 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH = 5~6,

концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты в виде белого твердого вещества (3,7 г). Выход 89% (ESI 367,1 $(M+H)^+$).

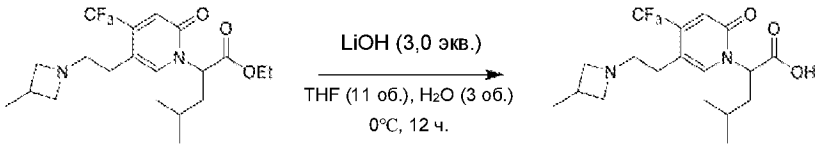
Получение 4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты

Стадия 1. Этил-4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноат



В смесь этил-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (16,0 г, 36,8 ммоль, 1,00 *экв.*) в DCE (100 мл) при 25°C добавляли 3-метилазетидин (2,62 г, 36,8 ммоль, 1,00 *экв.*, HCl) и натрия триацетоксиборгидрид (15,6 г, 73,7 ммоль, 2,00 *экв.*). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., затем при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли с помощью H_2O (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50,0 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 0:1) получали этил-4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноат (9,00 г, 22,3 ммоль, выход 61%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,52 – 5,56 (m, 1H), 4,08 – 4,12 (m, 2H), 3,73 – 3,74 (m, 4H), 3,59 – 3,61 (m, 2H), 3,81 – 3,20 (m, 2H), 2,79 – 2,81 (m, 3H), 2,05 – 2,09 (m, 2H), 1,86 – 1,89 (m, 4H), 1,30 – 1,50 (m, 7H), 1,25 – 1,29 (m, 6H), 0,95 – 0,98 (m, 6H).

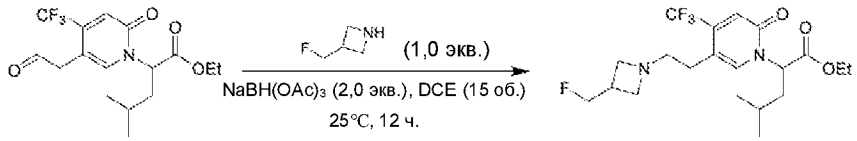
Стадия 2. 4-Метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентановая кислота



В раствор этил-4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (9,00 г, 19,0 ммоль, 1,00 экв.) в THF (80,0 мл) и H_2O (8,00 мл) при 0°C добавляли $LiOH.H_2O$ (2,39 г, 57,0 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 7 с помощью 1 M водн. раствора HCl и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna c18 250 мм*100 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 9%–39%, 20 мин.), концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали с получением 4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты (4,70 г, 12,0 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,60 – 5,64 (m, 1H), 4,20 – 4,30 (m, 2H), 3,75 – 3,85 (m, 2H), 3,35 – 3,40 (m, 2H), 2,85 – 2,89 (m, 3H), 2,02 – 2,09 (m, 2H), 1,26 – 1,35 (m, 4H), 0,92 – 0,96 (m, 6H).

Получение 2-(5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

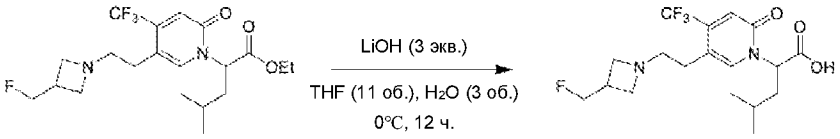
Стадия 1. Этил-2-(5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (12,0 г, 24,1 ммоль, 1,00 *экв.*) в DCE (100 мл) при 25°C добавляли 3-(фторметил)азетидин (3,04 г, 24,1 ммоль, 1,00 экв., HCl) и DIPEA (6,25 г, 48,3 ммоль, 8,42 мл, 2,00 экв.), перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли при 5°C натрия триацетоксиборгидрид (10,2 г, 48,3 ммоль, 2,00 экв.) и затем перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли с помощью H2O (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50,0 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении с получением этил-2-(5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (10,1 г, 24,0 ммоль, выход 99,3%) в виде желтого масла, применяемого без дополнительной очистки.

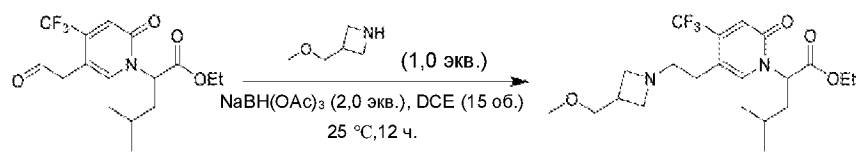
Стадия 2. 2-(5-(2-(3-(Фторметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



В раствор этил-2-(5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (10,1 г, 24,0 ммоль, 1,00 экв.) в THF (80,0 мл) и H_2O (10,0 мл) при 0°C добавляли $LiOH.H_2O$ (3,02 г, 72,0 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до (pH = 7) с помощью 1 M водн. раствора HCl и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna c18 250 мм*100 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 6%–36%, 20 мин.) и концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали с получением 2-(5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (4,50 г, 11,4 ммоль, выход 47,7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,59 – 5,63 (m, 1H), 4,50 – 4,62 (m, 2H), 4,3 – 4,32 (m, 2H), 4,11 – 4,14 (m, 2H), 3,37 – 3,41 (m, 6H), 2,86 – 2,90 (m, 2H), 2,06 – 2,10 (m, 2H), 1,53 – 1,55 (m, 1H), 0,93 – 0,97 (m, 6H).

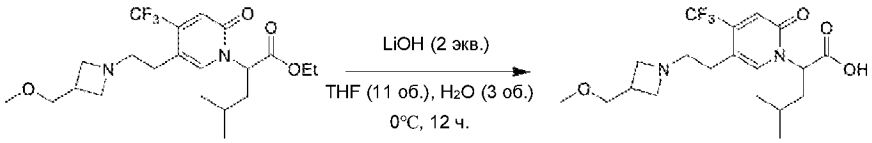
Получение 2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (11,0 г, 22,1 ммоль, 1,00 *экв.*) в DCE (100 мл) при 25°C добавляли 3-(метоксиметил)азетидина гидрохлорид (3,05 г, 22,1 ммоль, 1,00 *экв.*) и DIPEA (5,73 г, 44,3 ммоль, 7,72 мл, 2,00 *экв.*), перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Добавляли при 5°C натрия триацетоксиборгидрид (9,40 г, 44,3 ммоль, 2,00 *экв.*) и перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли с помощью H_2O (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50,0 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (9,50 г, 21,9 ммоль, выход 99,0%) в виде желтого масла, применяемого без дополнительной очистки.

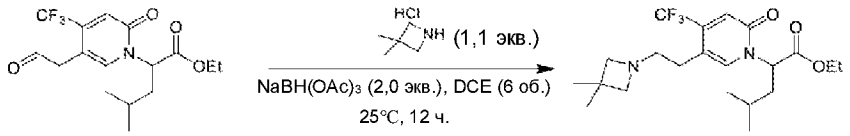
Стадия 2. 2-(5-(2-(3-(Метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



В раствор этил-2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (9,50 г, 21,9 ммоль, 1,00 *экв.*) в THF (80,0 мл) и H_2O (10,0 мл) при 0°C добавляли $LiOH.H_2O$ (1,84 г, 43,9 ммоль, 2,00 *экв.*). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до (pH = 7) с помощью 1 M водн. раствора HCl и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna c18 250 мм*100 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 6%–36%, 20 мин.) и концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали с получением 2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (5,10 г, 12,6 ммоль, выход 57,4%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,58–5,62 (m, 1H), 4,07–4,26 (m, 4H), 3,36–3,49 (m, 7H), 3,07 (s, 1H), 2,84–2,88 (m, 2H), 2,07–2,11 (m, 2H), 1,37–1,41 (m, 1H), 0,94–0,97 (m, 6H).

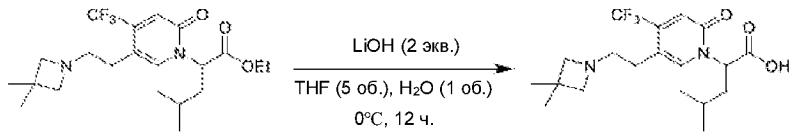
Получение 2-(5-(2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-(2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (20 г, 46,1 ммоль) в DCE (140 мл) при 25°C добавляли 3,3-диметилазетидина гидрохлорид (6,16 г, 50,7 ммоль, HCl) и DIPEA (11,9 г, 92,1 ммоль, 16,1 мл). После перемешивания при 10°C в течение 10 мин. добавляли при 5°C $NaBH(OAc)_3$ (19,5 г, 92,1 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли с помощью H_2O (200 мл), и смесь экстрагировали с помощью DCM (200 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(5-(2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (20 г) в виде желтого масла, применяемого без дополнительной очистки.

Стадия 2. 2-(5-(2-(3,3-Диметилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота

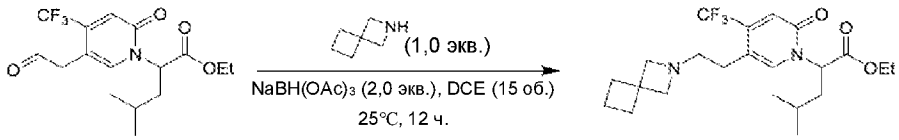


В смесь этил-2-(5-(2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (20 г, 48,0 ммоль) в THF (100 мл) и H_2O (20 мл) в атмосфере N_2 при 15°C добавляли одной порцией $LiOH.H_2O$ (4,03 г, 96,0 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до (pH = 6) с помощью 1 M HCl и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (в условиях наличия HCl), концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали с получением 2-(5-(2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-

(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (6,55 г, 16,7 ммоль, выход 28%) в виде розового твердого вещества. 1H ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ 7,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,59–5,63 (dd, *J* = 4,0 Гц, 12 Гц, 1H), 4,02–4,04 (m, 2H), 3,85–3,92 (m, 2H), 3,34–3,49 (m, 2H), 2,83–2,96 (m, 2H), 2,04–2,20 (m, 2H), 1,39–1,48 (m, 4H), 1,32 (s, 3H), 0,95–0,97 (d, *J* = 8,0 Гц, 6H)

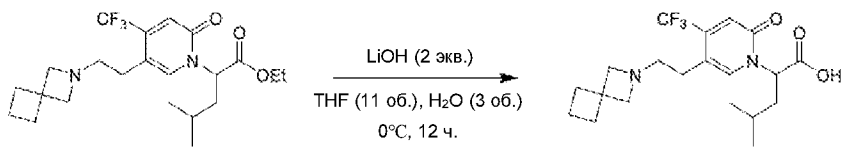
Получение 2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (11,0 г, 22,1 ммоль, чистота 70,0%, 1,00 *экв.*) в DCE (100 мл) при 25°C добавляли 2-азаспиро[3.3]гептан (2,96 г, 22,1 ммоль, 1,00 *экв.*, HCl) и DIPEA (5,73 г, 44,3 ммоль, 7,72 мл, 2,00 *экв.*). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин. добавляли при 5°C натрия триацетоксиборгидрид (9,40 г, 44,3 ммоль, 2,00 *экв.*) и перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли с помощью H_2O (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50,0 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (9,49 г, 22,1 ммоль, выход 99,9%) в виде желтого масла, применяемого без дополнительной очистки.

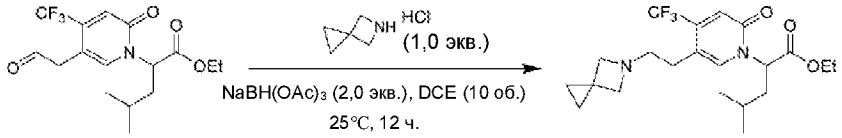
Стадия 2. 2-(5-(2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



В раствор этил-2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (9,50 г, 22,1 ммоль, 1,00 *экв.*) в THF (80,0 мл) и H_2O (10,0 мл) добавляли при 0°C $LiOH.H_2O$ (1,86 г, 44,3 ммоль, 2,00 *экв.*). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до (pH = 7) с помощью 1 M водн. раствора HCl и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna c18 250 мм*100 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 6%–36%, 20 мин.) и концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали с получением 2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (5,50 г, 13,3 ммоль, выход 60,0%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,60–5,64 (m, 1H), 4,11–4,25 (m, 4H), 3,32–3,36 (m, 2H), 2,83–2,87 (m, 2H), 2,07–2,11 (m, 6H), 1,86–1,90 (m, 1H), 1,37–1,39 (m, 1H), 0,94–0,97 (m, 6H).

Получение 2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

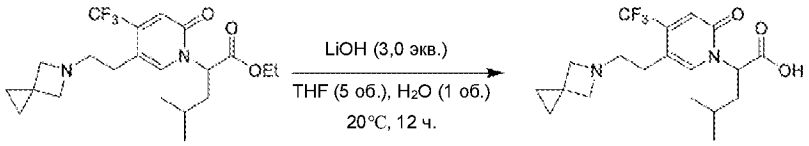
Стадия 1. Этил-2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В смесь этил-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (10,0 г, 20,1 ммоль, чистота 70,0%, 1,00 *экв.*) в DCE (100 мл) при 25°C добавляли 5-азаспиро[2.3]гексан (2,05 г, 17,1 ммоль, 0,85 *экв.*, HCl). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин. добавляли натрия триацетоксиборгидрид (8,54 г, 40,3 ммоль, 2,00 *экв.*), смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли с помощью H_2O (100 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50,0 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 0:1) с получением этил-2-(5-(2-(5-

азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (5,10 г, 12,3 ммоль, выход 61,0%) в виде желтого масла.

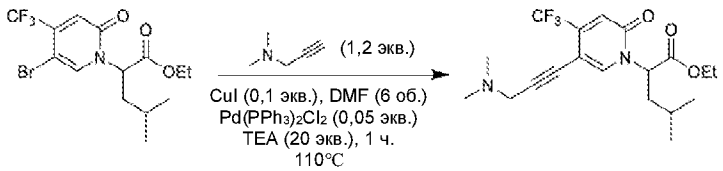
Стадия 2. 2-(5-(2-(5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота



В раствор этил-2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (5,10 г, 12,3 ммоль, 1,00 экв.) в THF (30,0 мл) и H_2O (3,00 мл) добавляли при 0°C $LiOH.H_2O$ (1,55 г, 36,9 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до (pH = 7) с помощью 1 M водн. раствора HCl и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna c18 250 мм*100 мм*10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 10%–40%, 25 мин.) и концентрировали при пониженном давлении, затем лиофилизировали с получением 2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (2,40 г, 5,53 ммоль, выход 44,9%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,47–3,55 (m, 2H), 2,90–2,94 (m, 2H), 2,06–2,12 (m, 2H), 1,34–1,39 (m, 1H), 0,94–0,97 (m, 6H), 0,81 (s, 4H).

Получение 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты

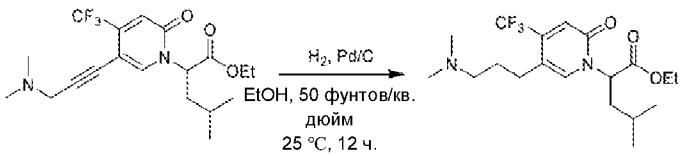
Стадия 1. Этил-2-(5-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В раствор этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (68,0 г, 177 ммоль, 1,00 экв.) в THF (408 мл) добавляли N,N-

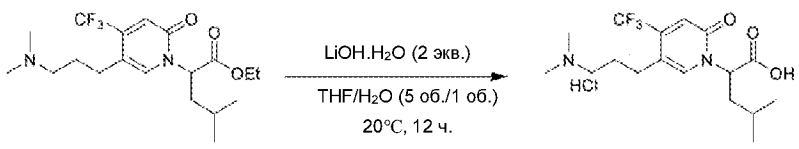
диметилпроп-2-ин-1-амин (19,1 г, 230 ммоль, 24,4 мл, 1,3 экв.), CuI (3,37 г, 17,7 ммоль, 0,10 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6,21 г, 8,85 ммоль, 0,05 экв.) и TEA (358 г, 3,54 моль, 493 мл, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью этилацетата, промывали дважды с помощью насыщенного раствора хлорида аммония и один раз солевым раствором. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением этил-2-(5-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (20,0 г, 51,8 ммоль, выход 29,2%) в виде желтого масла.

Стадия 2. Этил-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноат



В раствор этил-2-(5-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (20,0 г, 51,8 ммоль, 1 *экв.*) в EtOH (200 мл) добавляли Pd/C (6,00 г, 2,59 ммоль, чистота 5%, 0,05 *экв.*). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунтов/кв. дюйм) при 15°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением этил-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (19,7 г, 44,4 ммоль, выход 85,7%) в виде желтого масла.

Стадия 3. 2-(5-(3-(Диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановая кислота

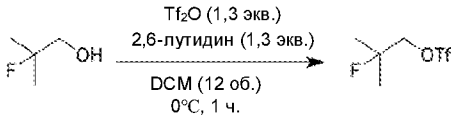


В раствор этил-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентаноата (19,7 г, 50,4 ммоль, 1 экв.) в

THF (98,0 мл) и H_2O (20,0 мл) добавляли при 0°C $LiOH.H_2O$ (4,23 г, 101 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 7 с помощью 1 н. водного раствора HCl и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250*70 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 15%–45%, 20 мин.) с получением 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (5,40 г, 13,5 ммоль, выход 26,8%, HCl) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: 400 МГц D_2O δ: 7,71 (s, 1H), 7,00 (s,1H), 5,40–5,45 (d, *J* = 20 Гц, 1H), 3,13–3,17 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,65–2,67 (m, 2H), 1,95–1,99 (m, 4H), 1,25–1,30 (m, 1H), 0,86 (s, 9H)

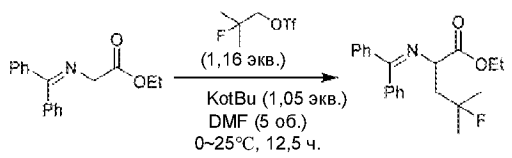
Получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. 2-Фтор-2-метилпропилтрифторметансульфонат



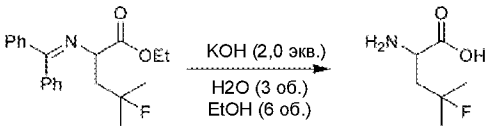
В раствор спирта (100 г, 1,09 моль, 1,00 экв.) и 2,6-лутидина (151 г, 1,41 моль, 164 мл, 1,30 экв.) в DCM (1,20 л) добавляли по каплям при 0°C Tf_2O (398 г, 1,41 моль, 233 мл, 1,30 экв.). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали с помощью 1 н. HCl (2 x 1,00 L) и насыщ. раствора $NaHCO_3$ (2 x 1,00 л). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом (150 мбар, 25°C) с получением 2-фтор-2-метилпропилтрифторметансульфоната (214 г) в виде светло-желтого масла, применяемого без дополнительной очистки.

Стадия 2. Этил-2-((дифенилметилен)амино)-4-фтор-4-метилпентаноат



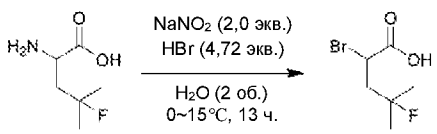
В раствор KOtBu (97,0 г, 864 ммоль, 1,05 экв.) в DMF (1,10 л) добавляли при 0°C этил-2-((дифенилметилен)амино)ацетат (220 г, 823 ммоль, 1,00 экв.). После перемешивания в течение 0,5 ч. добавляли 2-фтор-2-метилпропилтрифторметансульфонат (214 г, 955 ммоль, 1,16 экв.). Реакционный раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в 5% водный раствор NH_4Cl (0,80 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (2,00 л и 1,00 л). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 100:1 ~ 0 :1) с получением этил-2-((дифенилметилен)амино)-4-фтор-4-метилпентаноата (220 г) в виде светло-желтого масла.

Стадия 3. 2-Амино-4-фтор-4-метилпентановая кислота



В раствор этил-2-((дифенилметилен)амино)-4-фтор-4-метилпентаноата (220 г, 644 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (1,32 л) добавляли при 25°C KOH (72,3 г, 1,29 моль, 2,00 экв.) в H_2O (660 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 25°C. Реакционную смесь доводили до pH=7 с помощью HCl (1 M). Реакционный раствор экстрагировали с помощью EtOAc (0,80 л x 2), объединенную водную фазу концентрировали при пониженном давлении с получением 2-амино-4-фтор-4-метилпентановой кислоты (203 г, чистота 48%, HCl) в виде белого твердого вещества, применяемого без дополнительной очистки. 1H ЯМР 400 МГц $CDCl_3$ δ: 4,00–4,03 (m, 1H), 2,19–2,23 (m, 2H), 1,43–1,50 (m, 6H).

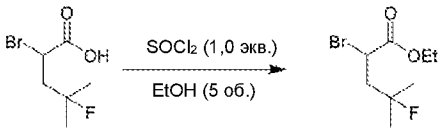
Стадия 4. 2-Бром-4-фтор-4-метилпентановая кислота



В раствор 2-амино-4-фтор-4-метилпентановой кислоты (203 г, 1,09 моль, 1,00 экв., HCl) в HBr (4 M, 1,29 л, чистота 40%, 4,72 экв.) добавляли по каплям при 0°C

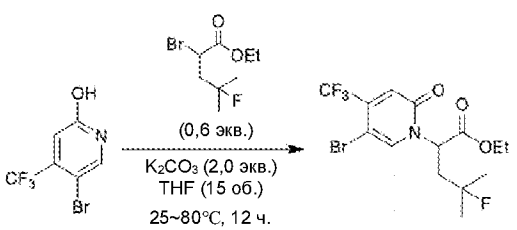
раствор $NaNO_2$ (151 г, 2,19 моль, 2,00 экв.) в H_2O (608 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., нагревали до 15°C и перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью MTBE (1,00 л и 500 мл). Органические слои объединяли, промывали с помощью солевого раствора, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в MTBE (50,0 мл) и концентрировали под вакуумом с получением 2-бром-4-фтор-4-метилпентановой кислоты (127 г) в виде желтого масла, применяемого без дополнительной очистки. 1H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 4,61–4,65 (m, 1H), 4,41–4,44 (m, 1H), 2,70–2,76 (m, 2H), 2,44–2,48 (m, 2H), 1,21–1,48 (m, 6H).

Стадия 5. Этил-2-бром-4-фтор-4-метилпентаноат



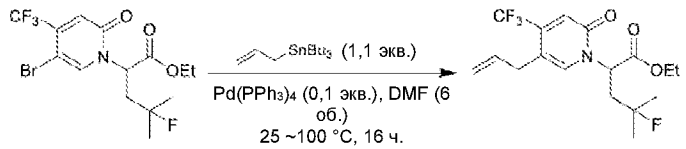
В раствор 2-бром-4-фтор-4-метилпентановой кислоты (127 г, 596 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (520 мл) добавляли при 0°C $SOCl_2$ (70,9 г, 596 ммоль, 43,2 мл, 1,00 экв.). Реакционный раствор перемешивали при 60°C в течение 2 ч.. Раствор выливали в H_2O (400 мл) и экстрагировали с помощью MTBE (500 мл x 2). Объединенное органическое вещество промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na_2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 10:1) с получением этил-2-бром-4-фтор-4-метилпентаноата (90,0 г) в виде желтого масла. ^1H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 4,38–4,42 (m, 1H), 4,21–4,26 (m, 2H), 2,69–2,76 (m, 1H), 2,25–2,26 (m, 1H), 0,85–1,39 (m, 9H).

Стадия 6. Этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноат



В раствор 5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ола (60,0 г, 249 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (103 г, 747 ммоль, 2,00 экв.) в THF (900 мл) добавляли при 0°C этил-2-бром-4-фтор-4-метилпентаноат (151 г, 622 ммоль, 2,50 экв.). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь при 0°C выливали в водный раствор NH_4Cl (1,00 л) и экстрагировали с помощью MBTE (1,00 л и 500 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 100:1 ~ 0:1) с получением этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноата (40,0 г, 99,5 ммоль) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 7,66 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,48-5,51 (m, 1H), 4,22–4,27 (m, 2H), 2,56–2,65 (m, 1H), 2,30–2,32 (m, 1H), 1,26–1,59 (m, 9H).

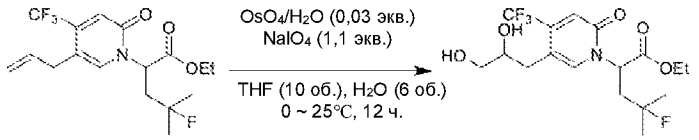
Стадия 6. Этил-2-(5-аллил-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноат



В раствор этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноата (25,0 г, 62,2 ммоль, 1,00 экв.) и аллилтрибутилстаннана (24,5 г, 74,0 ммоль, 22,7 мл, 1,10 экв.) в DMF (150 мл) при 25°C в атмосфере N_2 добавляли одной порцией $Pd(PPh_3)_4$ (7,18 г, 6,22 ммоль, 0,10 экв.). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в раствор KF (10,0 экв.) в H_2O (200 мл) и этилацетате (200 мл). Полученную суспензию перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч., фильтровали и фильтрат экстрагировали этилацетатом (300 мл и 200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (SiO_2, петролейный эфир:этилацетат = 100:1 ~ 0:1) с получением этил-2-(5-аллил-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноата (19,8 г, 54,5 ммоль,

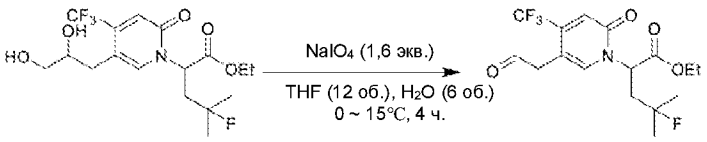
выход 87,7%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 7,23 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,88–5,93 (m, 1H), 5,45–5,47 (m, 1H), 5,10–5,21 (m, 2H), 4,19–4,26 (m, 2H), 3,29–3,30 (m, 2H), 2,57–2,68 (m, 1H), 2,30–2,37 (m, 1H), 0,93–1,40 (m, 9H).

Стадия 7. Этил-2-(5-(2,3-дигидроксипропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноат



В раствор этил-2-(5-аллил-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноата (19,8 г, 54,5 ммоль, 1,00 экв.) в THF (198 мл) и H_2O (20,0 мл) добавляли при 0°C $K_2OsO_4/2H_2O$ (602 мг, 1,64 ммоль, 0,03 экв.). Затем добавляли по каплям при 0°C раствор $NaIO_4$ (11,7 г, 54,5 ммоль, 3,02 мл, 1,00 экв.) в H_2O (100 мл) и раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Раствор нагревали до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь гасили с помощью насыщ. раствора $Na_2S_2O_3$ (200 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (500 мл x 2), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением этил-2-(5-(2,3-дигидроксипропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноата (21,0 г, неочищенный) в виде коричневого масла, применяемого без дополнительной очистки.

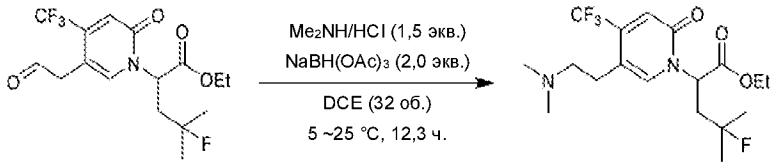
Стадия 8. Этил-4-фтор-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноат



В раствор этил-2-(5-(2,3-дигидроксипропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноата (21,0 г, 52,9 ммоль, 1,00 экв.) в THF (252 мл) добавляли при 0°C раствор $NaIO_4$ (17,0 г, 79,3 ммоль, 4,39 мл, 1,50 экв.) в H_2O (100 мл). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч., нагревали до 25°C и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь гасили насыщ. раствором $Na_2S_2O_3$ (150 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (250 мл x 2) и объединенный органический слой промывали с помощью 1 н. HCl (100 мл) и солевого раствора (100 мл),

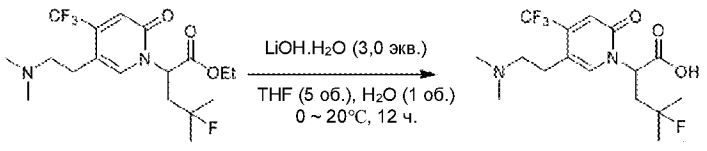
высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. К фильтрату добавляли AcOH (21,0 мл) и раствор концентрировали под вакуумом с получением этил-4-фтор-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (21,0 г) в виде коричневого масла, применяемого без дополнительной очистки.

Стадия 9. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноат



В раствор этил-4-фтор-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (13,3 г, 36,4 ммоль, 1,00 *экв.*) в DCE (80,0 мл) добавляли при 25°C $NaBH(OAc)_3$ (15,4 г, 72,8 ммоль, 2,00 экв.) и DIEA (9,41 г, 72,8 ммоль, 12,7 мл, 2,00 экв.). Раствор перемешивали при 25°C в течение 20 мин., охлаждали до 5°C и добавляли Me_2NH/HCl (4,45 г, 54,6 ммоль, 1,50 *экв.*). Реакционный раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (50,0 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 6-6 (14,9 г, неочищенный) в виде коричневого масла. Соединение этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноат применяли без дополнительной очистки.

Стадия 10. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентановая кислота

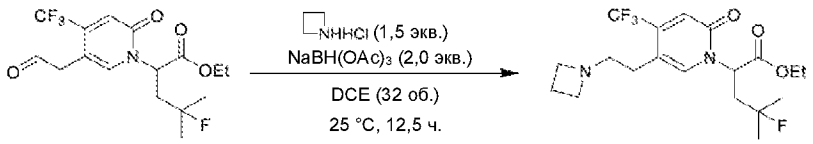


В раствор этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноата (14,9 г, 37,8 ммоль, 1,00 *экв.*) в THF (75,0 мл) и H_2O (15,0 мл) добавляли при 0°C $LiOH.H_2O$ (4,76 г, 113 ммоль, 3,00 *экв.*). Реакционный раствор нагревали до 20°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь

доводили до pH = 7 с помощью 1 н. HCl (50,0 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Agela DuraShell C18 250 * 80 мм * 10 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 5% – 30%, 20 мин.). Затем раствор концентрировали под вакуумом с получением 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентановой кислоты (2,00 г, 5,35 ммоль, выход 14,2%, чистота 98%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: 400 МГц D_2O δ: 7,79 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,51–5,53 (m, 1H), 3,27–3,31 (m, 2H), 3,00–3,04 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,49–2,58 (m, 2H), 1,34 (t, *J* = 24,4 Гц, 6H).

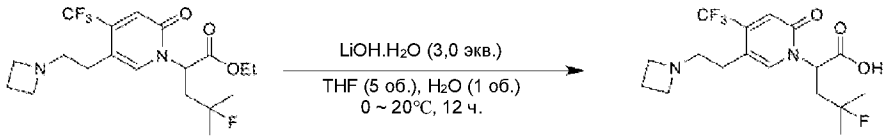
Получение 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноат



В раствор этил-4-фтор-4-метил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (21,0 г, 57,5 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (126 мл) добавляли при 25°C $NaBH(OAc)_3$ (24,4 г, 115 ммоль, 2,00 экв.). Раствор перемешивали при 25°C в течение 20 мин., охлаждали до 5°C и добавляли азетидин-HCl (5,38 г, 57,5 ммоль, 1,00 экв.). Реакционный раствор нагревали до 25°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (50,0 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноата (11,5 г, 25,2 ммоль, выход 43,8%) в виде коричневого масла. H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 7,51 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,47–5,50 (m, 1H), 4,14–4,25 (m, 1H), 3,40–3,43 (m, 3H), 2,17–2,76 (m, 6H), 1,25–1,47 (m, 9H).

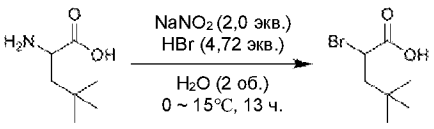
Стадия 2. 2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентановая кислота



В раствор этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноата (11,5 г, 28,30 ммоль, 1,00 экв.) в THF (69,0 мл) и H_2O (36,0 мл) добавляли при 0°C $LiOH.H_2O$ (4,75 г, 113,19 ммоль, 3,00 экв.). Реакционный раствор нагревали до 20°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 7 с помощью 1 н. HCl (50,0 мл) и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством HPLC с обращенной фазой (0,10 % $NH3•H_2O$) с получением 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентановой кислоты (5,00 г, 12,8 ммоль, выход 45,1%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: 400 МГц D_2O δ: 7.70 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,49 – 3,53 (m, 4H), 2,83 – 2,87 (m, 2H), 2,52 – 2,68 (m, 4H), 2,15 – 2,18 (m, 2H), 1,29 – 1,42 (m, 6H).

Получение этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноата

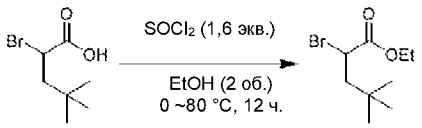
Стадия 1. 2-Бром-4,4-диметилпентановая кислота



Раствор 2-амино-4,4-диметилпентановой кислоты (35,0 г, 241 ммоль, 1,00 экв.) в HBr (4 M, 284 мл, чистота 40%, 4,72 экв.) добавляли по каплям над $NaNO_2$ (16,6 г, 241 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C в H_2O (70,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., нагревали до 15°C и перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью MTBE (20,0 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20,0 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MTBE (20,0 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением с получением 2-бром-4,4-диметилпентановой

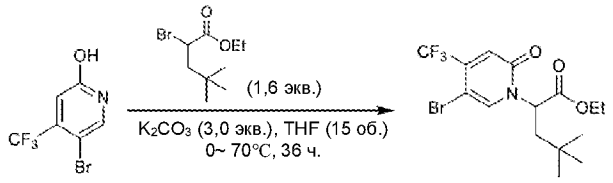
кислоты (31,0 г) в виде желтого масла, применяемого без дополнительной очистки. 1H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 4,28–4,32 (m, 1H), 2,32–2,38 (m, 1H), 1,92–1,97 (m, 1H), 0,95 (s, 9 H).

Стадия 2. Этил-2-бром-4,4-диметилпентаноат



В раствор 2-бром-4,4-диметилпентановой кислоты (31,0 г, 148 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (62 мл) добавляли при 0°C $SOCl_2$ (28,2 г, 237 ммоль, 17,2 мл, 1,60 экв.). Раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в MTBE (60 мл), и промывали с помощью водного раствора $NaHCO_3$ (60 мл). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением этил-2-бром-4,4-диметилпентаноата (29,0 г, неочищенный) в виде желтого масла. 1H ЯМР: 400 МГц $CDCl_3$ δ: 4,20–4,30 (m, 3H), 2,33–2,40 (m, 1H), 1,89–1,94 (m, 1H), 1,29–1,32 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

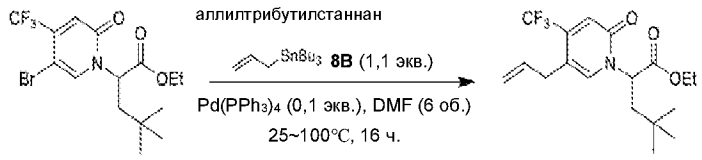
Стадия 3. Этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноат



В раствор 5-бром-4-(трифторметил)пиридин-2-ола (22,0 г, 90,9 ммоль, 1,00 экв.) и K_2CO_3 (37,7 г, 273 ммоль, 3,00 экв.) в THF (330 мл) добавляли при 0°C этил-2-бром-4,4-диметилпентаноат (28,0 г, 118 ммоль, 1,30 экв.). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь выливали в воду (400 мл) и экстрагировали с помощью MTBE (400 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл x 2), высушивали с помощью безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 3 : 1) с получением

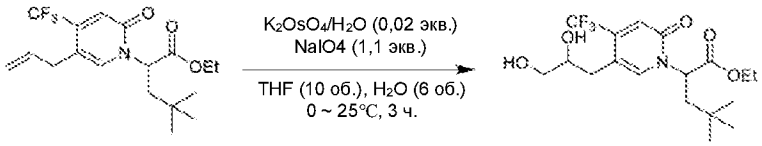
этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (23,0 г, 57,8 ммоль, выход 63,5%) в виде желтого масла.

Стадия 4. Этил-2-(5-аллил-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноат



В смесь этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (23,0 г, 57,8 ммоль, 1,00 экв.) и аллилтрибутилстаннана (21,0 г, 63,5 ммоль, 19,5 мл, 1,10 экв.) в DMF (132 мл) при 20°C добавляли одной порцией $Pd(PPh_3)_4$ (3,34 г, 2,89 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь продували с помощью N_2 (3x) и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. в атмосфере N_2. Реакционную смесь растворяли в воде (100 мл) и KF (23,0 г), экстрагировали с помощью MTBE (100 мл), высушивали с помощью безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3:1) с получением этил-2-(5-аллил-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (15,0 г, 41,74 ммоль, выход 72,3%) в виде желтого масла.

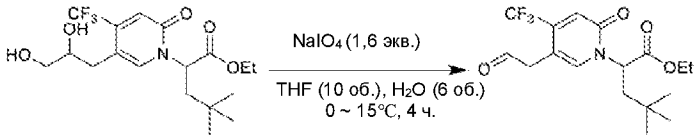
Стадия 5. Этил-2-(5-(2,3-дигидроксипропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноат



В раствор этил-2-(5-аллил-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (15,0 г, 49,1 ммоль, 1,00 экв.) в H_2O (15,0 мл) и THF (150 мл) добавляли при 0°C $K_2OsO_4.2H_2O$ (362 мг, 982, мкмоль, 0,02 экв.). Раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем при 0°C добавляли по каплям раствор $NaIO_4$ (11,6 г, 54,0 ммоль, 2,99 мл, 1,10 экв.) в H_2O (15,0 мл) и перемешивали при 0°C в течение 2 ч.. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 12 ч. Смесь гасили насыщенным раствором Na_2SO_3, экстрагировали с помощью EtOAc (200

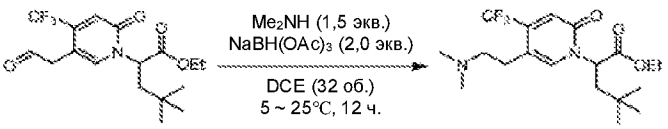
мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением этил-2-(5-(2,3-дигидроксипропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (16,9 г, неочищенный) в виде желтого масла, применяемого без дополнительной очистки.

Стадия 6. Этил-4,4-диметил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноат



В раствор этил-2-(5-(2,3-дигидроксипропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (16,9 г, 43,0 ммоль, 1,00 экв.) в THF (200 мл) добавляли при 0°C раствор $NaIO_4$ (14,7 г, 68,7 ммоль, 3,81 мл, 1,60 экв.) в H_2O (100 мл). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч., затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным раствором Na_2SO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Органический слой промывали с помощью 1 н. раствора HCl и солевого раствора, затем высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали. К фильтрату добавляли AcOH и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-4,4-диметил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (16,8 г, неочищенный) в виде желтого масла, применяемого без дополнительной очистки.

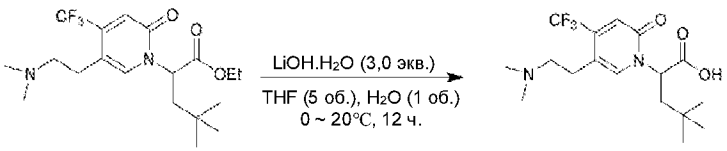
Стадия 7. Этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноат



В раствор этил-4,4-диметил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (8,40 г, 23,3 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (268 мл) добавляли при 25°C Me_2NH (2,84 г, 34,9 ммоль, 1,50 экв.). Раствор перемешивали при 25°C в течение 15 мин., затем при 5°C добавляли частями $NaBH(OAc)_3$ (9,85 г, 46,5 ммоль, 2,00 экв.) и раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл).

Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (7,30 г, неочищенный) в виде коричневого масла, применяемого без дополнительной очистки.

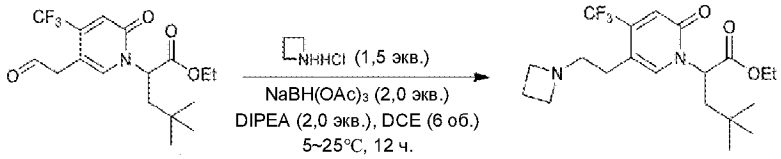
Стадия 8. 2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентановая кислота



В раствор этил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (7,30 г, 18,7 ммоль, 1,00 экв.) в THF (36,5 мл) и H_2O (7,30 мл) добавляли при 0°C $LiOH.H_2O$ (1,57 г, 37,4 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 7 с помощью 1 н. водного раствора HCl и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм*15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; B%: 10%–35%, 20 мин.). Лиофилизация обеспечила получение 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентановой кислоты (0,51 г, 511 мкмоль, выход 2,74%, HCl) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: 400 МГц D_2O δ: 7,89 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,45–5,47 (d, *J* = 12,0 Гц, 1H), 3,25–3,29 (m, 2H), 2,98–3,03 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,18–2,22 (m, 1H), 1,98–2,04 (m, 2H), 0,78 (s, 9H)

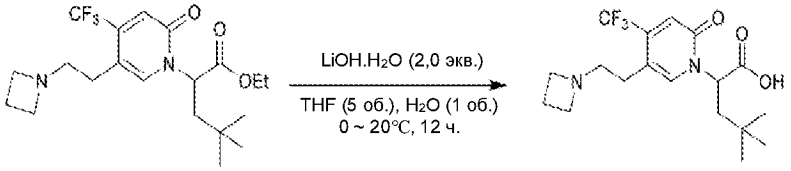
Получение этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентаноата

Стадия 1. Этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноат



В раствор этил-4,4-диметил-2-(2-оксо-5-(2-оксоэтил)-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентаноата (8,40 г, 23,3 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (268 мл) добавляли при 25°C азетидина гидрохлорид (3,26 г, 34,9 ммоль, 1,50 экв.) и DIPEA (6,01 г, 46,5 ммоль, 8,10 мл, 2,00 экв.). Раствор перемешивали в течение 15 мин., затем при 5°C добавляли частями $NaBH(OAc)_3$ (9,85 г, 46,5 ммоль, 2,00 экв.) и раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (100 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (10,9 г, неочищенный) в виде желтого масла, применяемого без дополнительной очистки.

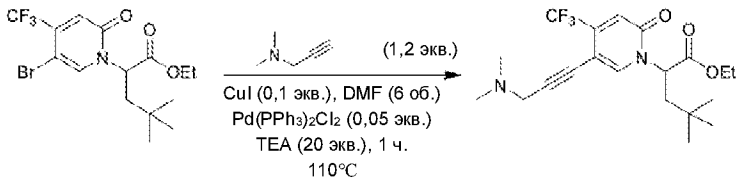
Стадия 2. 2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентановая кислота



В раствор этил-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (10,9 г, 27,0 ммоль, 1,00 экв.) в THF (54,5 мл) и H_2O (10,9 мл) при 0°C добавляли $LiOH.H_2O$ (2,27 г, 54,2 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 7 с помощью 1 н. водного раствора HCl и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 250*50 мм*15 мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% TFA)-ACN]; B%: 10%–35%, 23 мин.). Лиофилизация обеспечила получение 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентановой кислоты (0,32 г, 857 мкмоль, выход 3,16%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: 400 МГц D_2O δ: 7,85 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,01–4,05 (m, 2H), 3,34–3,35 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,97–2,54 (m, 4H), 0,77 (s, 9H).

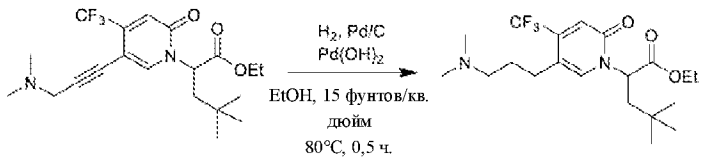
Получение 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентановой кислоты

Стадия 1. Этил-2-(5-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноат



Этил-2-(5-бром-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноат (1,00 г, 2,51 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диметилпроп-2-ин-1-амин (251 мг, 3,01 ммоль, 320 мкл, 1,20 экв.), TEA (5,08 г, 50,2 ммоль, 6,99 мл, 20,0 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (88,1 мг, 126 мкмоль, 0,05 экв.) и CuI (47,8 мг, 251 мкмоль, 0,10 экв.) добавляли в пробирку, предназначенную для обработки микроволнами, в DMF (6 мл). Герметичную пробирку нагревали в условиях микроволнового нагревания при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью MTBE (100 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл x 2), высушивали с помощью безводного Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат= 5:1) с получением этил-2-(5-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (0,52 г, 1,3 ммоль, выход 52,5%) в виде желтого масла.

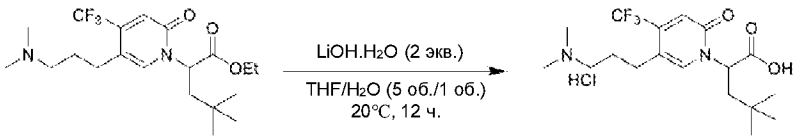
Стадия 2. Этил-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноат



В раствор этил-2-(5-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (3,70 г, 9,24 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (170 мл) добавляли Pd/C (1,10 г) и $Pd(OH)_2$ (1,10 г). Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунтов/кв. дюйм) при 80°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением этил-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-

оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата, применяемого без дополнительной очистки.

Стадия 3. 2-(5-(3-(Диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентановая кислота



В раствор этил-2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентаноата (3,70 г, 9,15 ммоль, 1,00 экв.) в THF (18,5 мл) и H_2O (3,70 мл) добавляли при 0°C $LiOH.H_2O$ (768 мг, 18,3 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 7 с помощью 1 н. водного раствора HCl и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Phenomenex luna C18 (250*70 мм, 15 мкм); подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; B%: 5%–35%, 20 мин.) с получением 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентановой кислоты (2,2 г, 5,33 ммоль, выход 58,25%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: 400 МГц D_2O δ: 7,83 (s, 1H), 7,00 (s,1H), 5,50–5,52 (m, 1H), 3,15–3,19 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,67–2,70 (m, 2H), 2,22–2,26 (m, 1H), 1,98–2,09 (m, 3H), 0,82 (s, 9H).

Пример 3. Синтез иллюстративных соединений по настоящему изобретению

Способы препаративной HPLC

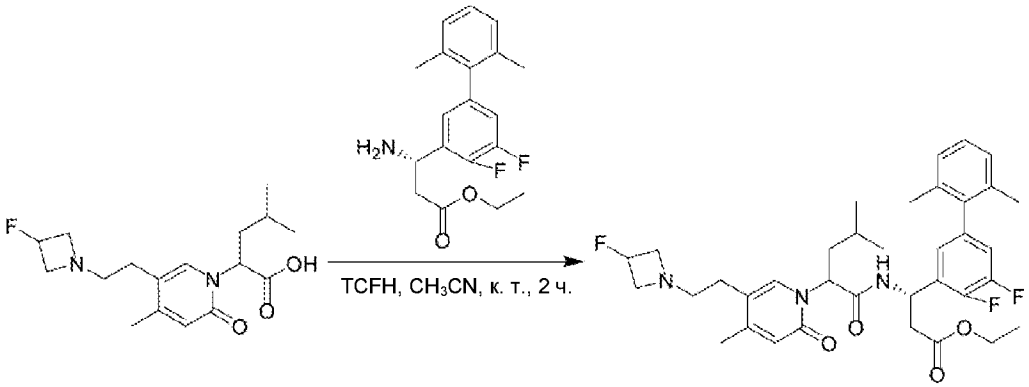
Неочищенные образцы растворяли в MeOH и очищали с помощью препаративной HPLC с применением прибора Gilson 215, длина волны обнаружения 214 нм:

препаративная HPLC A: колонка: Xtimate C18, 21,2 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: A вода (10 мМ гидрокарбоната аммония), B CH_3CN; градиентное элюирование как в тексте; скорость потока: 30 мл/мин.

препаративная HPLC B: колонка: Xtimate C18, 21,2 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: A вода (0,1% муравьиная кислота), B CH_3CN; градиентное элюирование как в тексте; скорость потока: 30 мл/мин.

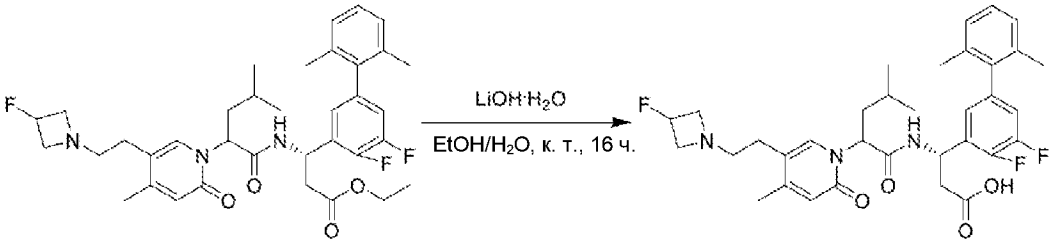
3–1. Получение (3*S*)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения D-P1 и D-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (84 мг, 0,26 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)пропаноата (173 мг, 0,52 ммоль), TCFH (94 мг, 0,34 ммоль) и NMI (0,30 мл, 3,76 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в 100 мл EtOAc, промывали с помощью воды (30 мл), солевого раствора (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода/0,01% TFA, B: MeOH, 0~64%) с получением (3*S*)-этил-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде белого твердого вещества (131 мг). Выход 79% (ESI 640,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,5-Дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



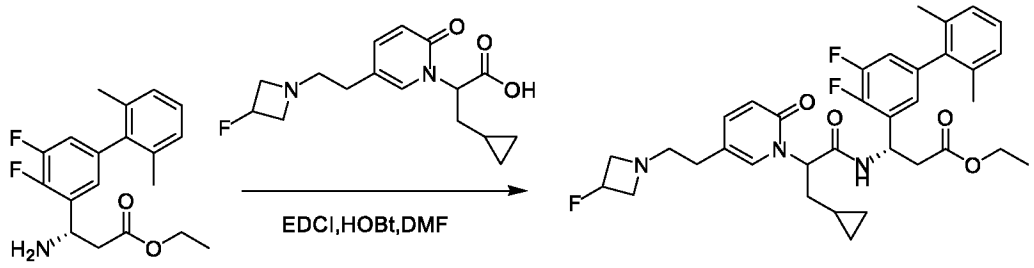
(3*S*)-Этил-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (131 мг, 0,20 ммоль) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (72 мг, 1,71 ммоль) в EtOH (12,5 мл) и H_2O (0,25 мл) при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью концентрированной HCl. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **D-P1** (23 мг) и **D-P2** (23 мг) в виде белых твердых веществ.

D-P1 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 6,93 – 6,89 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,59 – 5,54 (m, 2H), 5,28 – 5,12 (m, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,74 – 3,60 (m, 2H), 3,05 – 2,99 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,92 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H).

D-P2 ESI 612,2 $(M+H)^+$.^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 6,93 – 6,89 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5.5 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,59 – 5,54 (m, 2H), 5,28 – 5,12 (m, 1H), 4,07 – 3,94 (m, 2H), 3,75 – 3,60 (m, 2H), 3,06 – 2,98 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,92 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H).

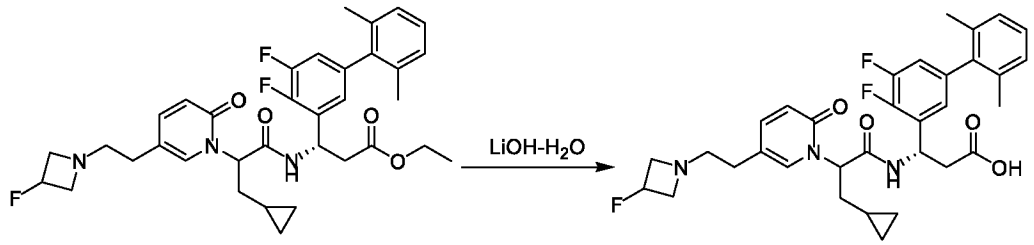
3–2. Получение (3*S*)-3-(3-циклопропил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пропанамидо)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения E-P1 и E-P2).

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(3-циклопропил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пропанамидо)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (90 мг, 0,27 ммоль), 3-циклопропил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пропановой кислоты (125 мг, 0,40 ммоль), HOBT (73 мг, 0,54 ммоль), EDCI (104 мг, 0,54 ммоль) и TEA (120 мг, 0,81 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(3-циклопропил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пропанамидо)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (60 мг). Выход 35% (ESI 624,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(3-Циклопропил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пропанамидо)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(3-циклопропил-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пропанамидо)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (50 мг, 0,08 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (13 мг, 0,32 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли

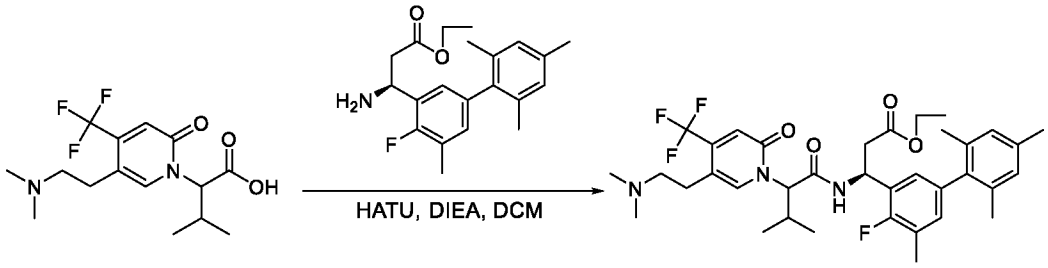
in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **E-P1** (1 мг) и **E-P2** (1 мг) в виде белых твердых веществ.

E-P1 ESI 596,2(M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,47 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 3H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 6,71 – 6,70 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,45 (s, 2H), 5,19 – 5,03 (m, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,97 – 2,96 (m, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,91 (s, 5H), 1,79 (s, 3H), 0,55 (s, 1H), 0,35 – 0,34 (m, 2H), 0,07 – 0,00 (m, 2H).

E-P2 ESI 596,2(M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 7,15 – 6,84 (m, 5H), 6,50 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,57 – 5,44 (m, 2H), 5,19 – 5,07 (m, 1H), 3,95 – 3,59 (m, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,59 – 2,54 (m, 4H), 2,15 – 2,12 (m, 1H), 1,99 – 1,95 (m, 8H), 0,52 – 0,47 (m, 1H), 0,25 – 0,23 (m, 2H), 0,01 – 0,05 (m, 2H).

3–3. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения F-P1 и F-P2)

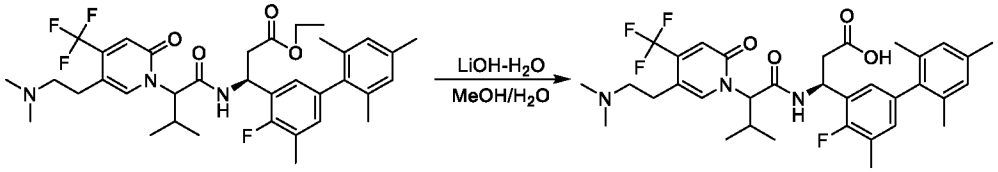
Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутановой кислоты (150 мг, 0,45 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата (154 мг, 0,45 ммоль), HATU (205 мг, 0,54 ммоль) и DIEA (175 мг, 1,35 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 4: 1) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-

метилбутанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде коричневого масла (100 мг). Выход 33% (ESI 660,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



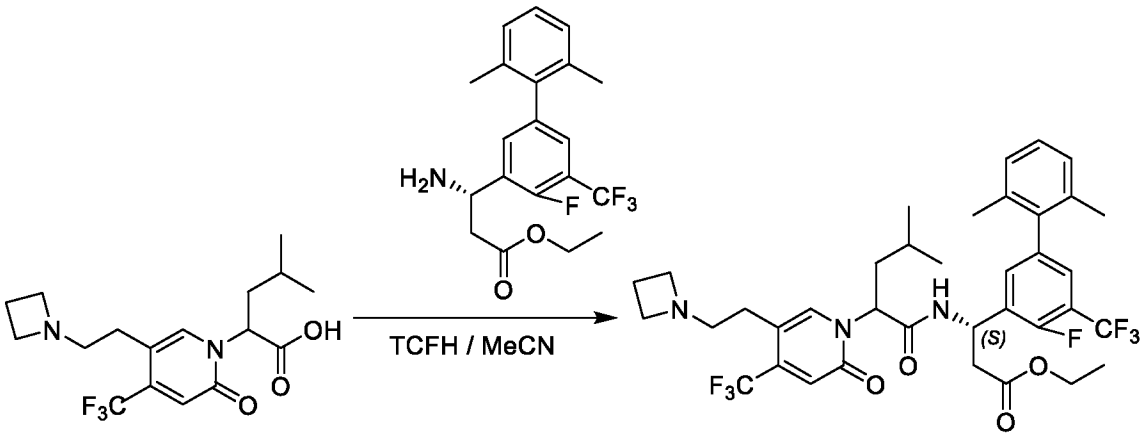
(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат (100 мг, 0,15 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (32 мг, 0,75 ммоль) в MeOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **F-P1** (30,0 мг) и **F-P2** (32,0 мг) в виде белых твердых веществ.

F-P1 ESI 632.2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,95 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,65 – 5,54 (m, 1H), 5,26 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 3,06 – 2,85 (m, 4H), 2,80 – 2,63 (m, 8H), 2,53 – 2,38 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H).

F-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,11 – 7,95 (m, 1H), 7,02 – 6,83 (m, 5H), 5,76 (s, 1H), 5,24 (d, *J* = 10,9 Гц, 1H), 3,27 – 2,90 (m, 4H), 2,81 (d, *J* = 3,7 Гц, 6H), 2,66 – 2,36 (m, 3H), 2,31 (d, *J* = 5,7 Гц, 6H), 1,95 (t, *J* = 5,8 Гц, 6H), 0,95 (s, 3H), 0,82 – 0,66 (m, 3H).

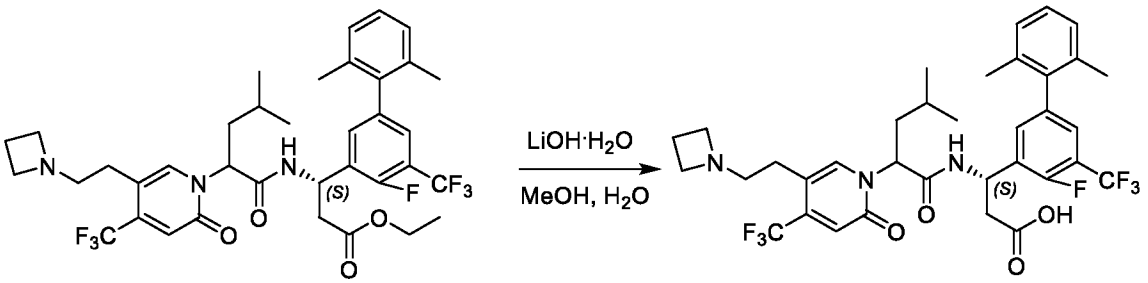
3–4. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения G-P1 и G-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,42 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (161 мг, 0,42 ммоль), TCFH (235 мг, 0,84 ммоль) и NMI (138 мг, 1,68 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (155 мг). Выход 51% (ESI 726,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-

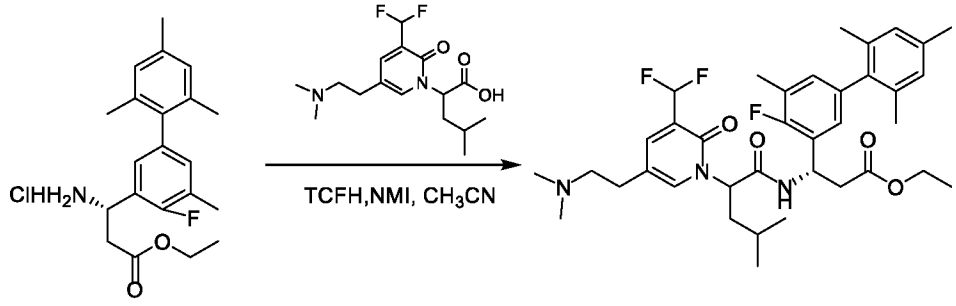
ил)пропаноат (155 мг, 0,21 ммоль) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (35 мг, 0,84 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–65% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **G-P1** (37,8 мг) и **G-P2** (49,6 мг) в виде белых твердых веществ.

G-P1 ESI 698,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 1H), 7,21 – 7,09 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,71 – 5,54 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,29 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,86–2,82 (m, 2H), 2,78 – 2,68 (m, 2H), 2,50 – 2,36 (m, 2H), 2,08 – 1,93 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,44 – 1,41 (m, 1H), 1,13 – 0,79 (m, 6H).

G-P2 ESI 698,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,813 – 5,80 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,13 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,55 – 3,34 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,85 – 2,81 (m, 1H), 2,71 – 2,66 (m, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,53 – 2,43 (m, 2H), 2,07 – 1,93 (m, 7H), 1,76 – 1,61 (m, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 0,95 – 0,83 (m, 6H).

3–5. Получение ((3*S*)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения H-P1 и H-P2)

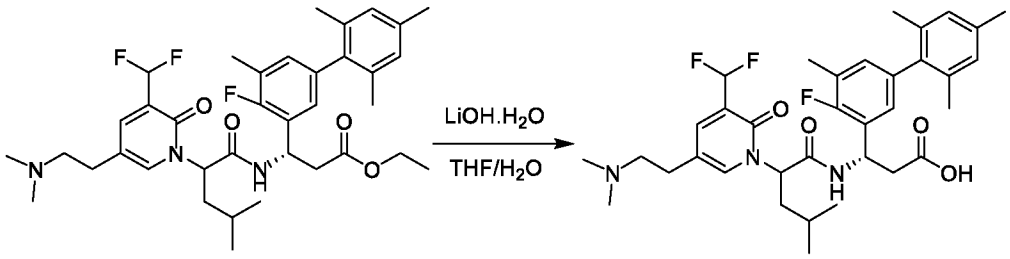
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида (120 мг, 0,35 ммоль), 2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (138 мг,

0,42 ммоль), TCFH (147 мг, 0,52 ммоль) и NMI (86 мг, 1,05 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 4:1) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде коричневого твердого вещества (150 мг). Выход 65,2% (ESI 656,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(3-(Дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (150 мг, 0,23 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (95,5 мг, 2,3 ммоль) в THF (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–70% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **H-P1** (24,0 мг) и **H-P2** (33,0 мг) в виде белых твердых веществ.

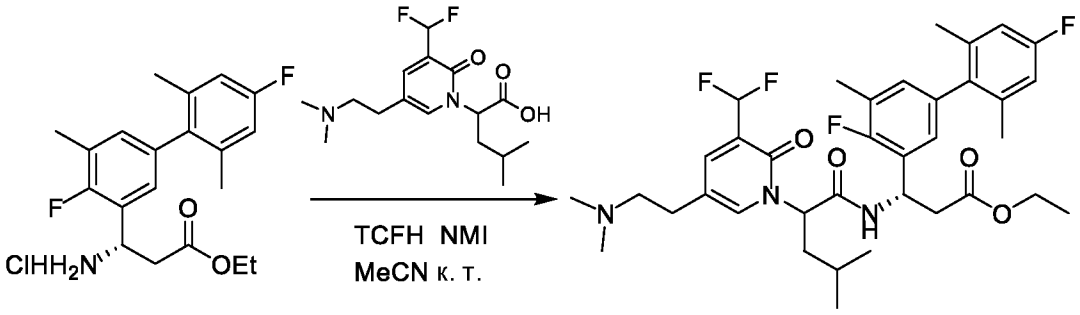
H-P1 ESI 628,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,71 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,76 – 6,62 (m, 2H), 6,42 (t, *J* = 55,1 Гц, 1H), 5,49 – 5,45 (m, 1H), 5,30 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 3,09 – 3,02 (m, 1H), 2,83 – 2,70 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 6H), 1,94 – 1,84 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 0,89 – 0,78 (m, 6H).

H-P2 ESI 628,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,70 (s, 2H), 6,79 – 6,71 (m, 4H), 6,49 (t, *J* = 55,1 Гц, 1H), 5,50 – 5,45 (m, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,18 – 3,13 (m, 1H),

2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,83 (d, *J* = 5,9 Гц, 6H), 1,76 – 1,62 (m, 1H), 1,33 – 1,30 (m, 1H), 0,80 – 0,77 (m, 6H).

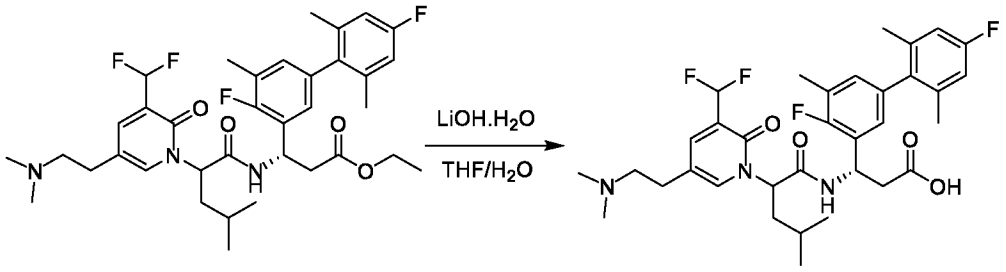
3–6. Получение (3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения I-P1 и I-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (120 мг, 0,39 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида (120 мг, 0,36 ммоль), TCFH (120 мг, 0,54 ммоль) и NMI (75 мг, 1,08 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде коричневого твердого вещества (150 мг). Выход 63,2% (ESI 660,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



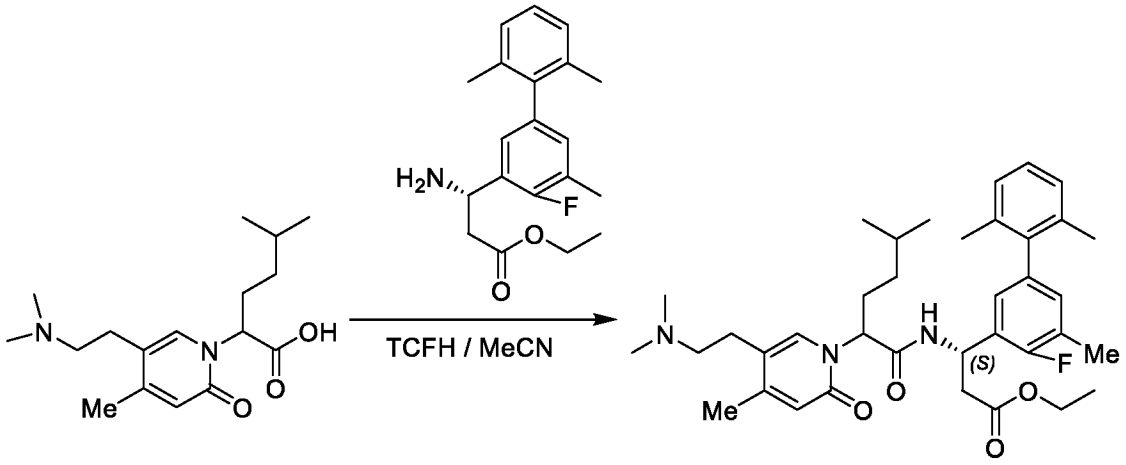
Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (150 мг, 0,23 ммоль) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (100 мг, 2,3 ммоль) в EtOH (6 мл) и H_2O (0,8 мл) при 36°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **I-P1** (20 мг) и **I-P2** (22 мг) в виде белых твердых веществ.

I-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 2H), 6,74 – 6,67 (m, 4H), 6,46 (t, *J* = 55,2 Гц, 1H), 5,48 – 5,44 (m, 1H), 5,33 – 5,30 (m, 1H), 3,20 – 3,16 (m, 1H), 3,12 – 3,04 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,59 – 2,42 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,95 – 1,83 (m, 5H), 1,78 (s, 3H), 1,39 – 1,29 (m, 1H), 0,85 – 0,75 (m, 6H).

I-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 4H), 6,65 (t, *J* = 55,2 Гц, 1H), 5,63 – 5,57 (m, 2H), 3,48 – 3,38 (m, 1H), 3,32 – 3,23 (m, 1H), 3,02 – 2,87 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,50 – 2,41 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 6,2 Гц, 6H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H), 0,96 – 0,86 (m, 6H).

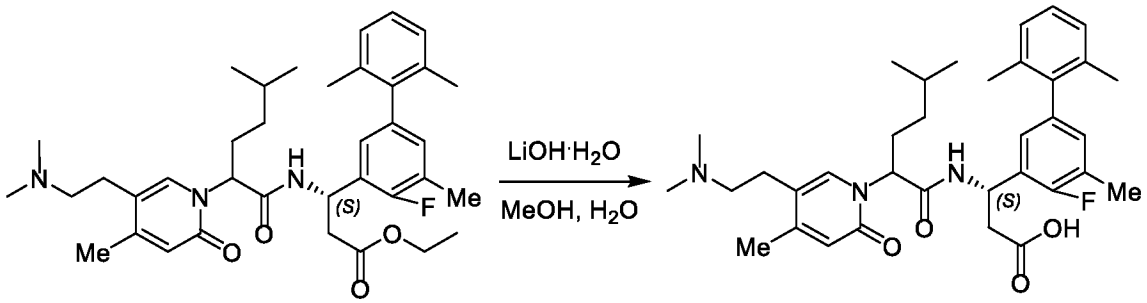
3–7. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения J-P1 и J-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексановой кислоты (150 мг, 0,49 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (161 мг, 0,49 ммоль), TCFH (274 мг, 0,98 ммоль) и NMI (201 мг, 2,45 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (170 мг). Выход 56% (ESI 620,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат (170 мг, 0,27 ммоль) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (57 мг, 1,35 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь

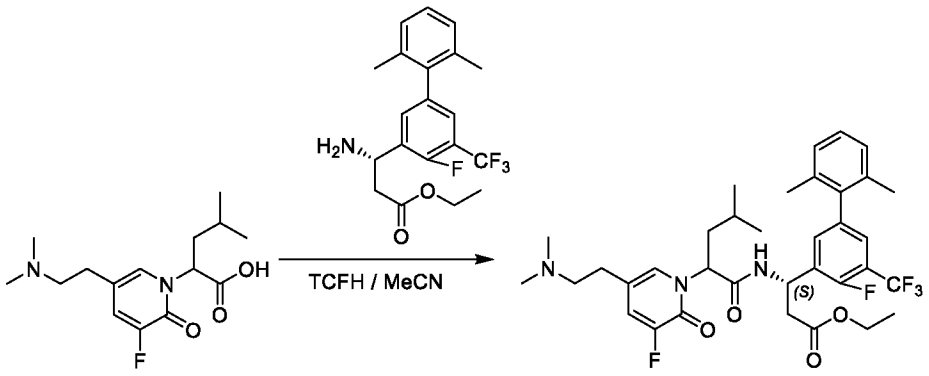
подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **J-P1** (50 мг) и **J-P2** (60,4 мг) в виде белых твердых веществ.

J-P1 ESI 592,3 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,87 – 6,82 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,49 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 3,26 – 3,05 (m, 2H), 2,88 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,82 – 2,69 (m, 6H), 2,69 – 2,58 (m, 2H), 2,26 (t, *J* = 15,5 Гц, 6H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 16,6 Гц, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,29 – 1,14 (m, 1H), 1,09 – 1,04 (m, 1H), 0,89-0,87 (m, 6H).

J-P2 ESI 592,3 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,67 – 5,64 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,31 – 3,25 (m, 1H), 3,25 – 3,14 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,86 (d, *J* = 17,8 Гц, 6H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,51 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,19 (m, 6H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 2,00 (s, 6H), 1,86 – 1,77 (m, 1H), 1,57 – 1,50 (m, 1H), 1,17 – 1,09 (m, 1H), 1,07 – 1,01 (m, 1H), 0,84 (t, *J* = 6,4 Гц, 6H).

3–8. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения K-P1 и K-P2)

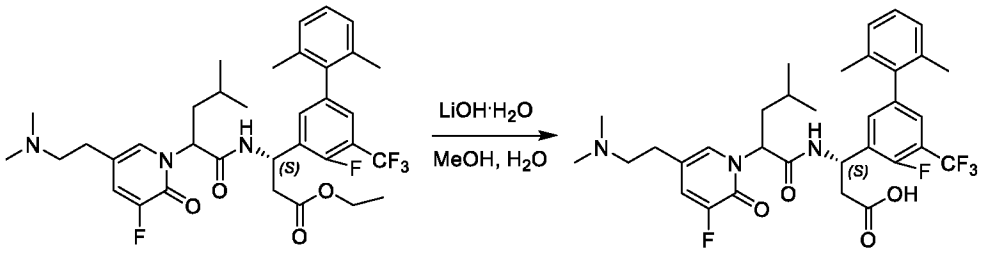
Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (130 мг, 0,44 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',6'-

диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (169 мг, 0,44 ммоль), TCFH (246 мг, 0,88 ммоль) и NMI (144 мг, 1,76 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (150 мг). Выход 51% (ESI 664,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



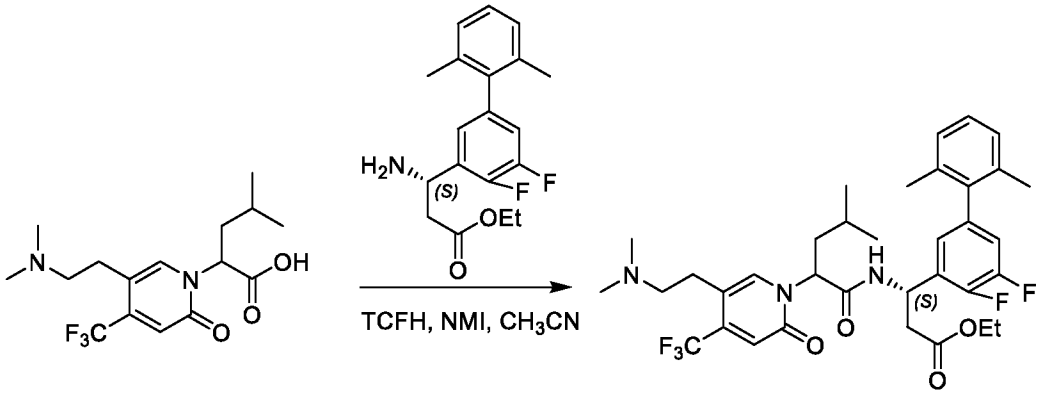
(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (150 мг, 0,23 ммоль) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (39 мг, 0,92 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при 36°C в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и очищали с помощью препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **K-P1** (41 мг) и **K-P2** (46,8 мг) в виде белых твердых веществ.

K-P1 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,53 (s, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 5,65 – 5,61 (m, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,7 Гц, 1H), 3,38 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,24 – 3,17 (m, 1H), 2,95 – 2,84 (m, 2H), 2,82 – 2,64 (m, 7H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 5H), 1,94 (s, 3H), 1,43 (s, 1H), 0,96 – 0,91(m, 6H).

K-P2 ESI 636,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,38 (s, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 3H), 5,55 – 5,49 (m, 2H), 3,36 – 3,25 (m, 1H), 3,18 – 3,12 (m, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 1H), 2,73 (d, *J* = 11,7 Гц, 7H), 2,52 – 2,48 (m, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,00 – 1,79 (m, 7H), 1,75 – 1,68 (m, 1H), 1,29 – 1,24 (m, 1H), 0,81 – 0,78 (m, 6H).

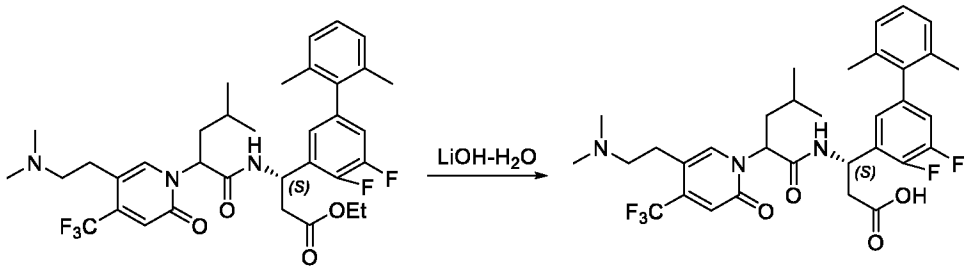
3–9. Получение (3*S*)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения L-P1 и L-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,29 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (96 мг, 0,29 ммоль), TCFH (100 мг, 0,34 ммоль) и NMI (96,0 мг, 1,14 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого твердого вещества (131 мг). Выход 68,1% (ESI 664,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,5-Дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



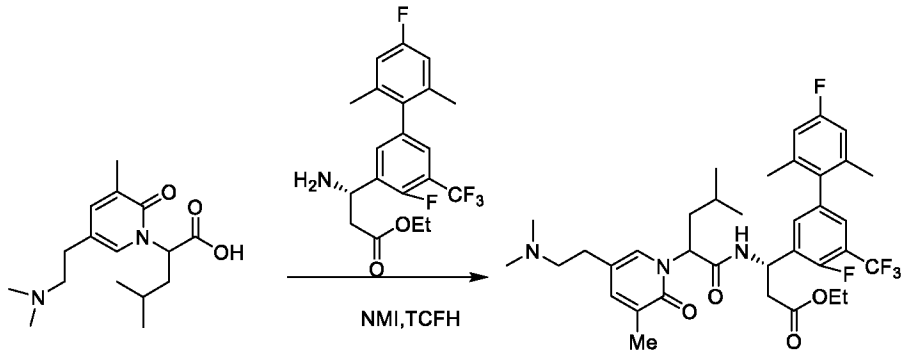
Этил-(3*S*)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (131,0 мг, 0,19 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (100,0 мг, 2,38 ммоль) в THF (2 мл) и воде (0,5 мл) при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерного продукта **L-P1** (11,1 мг) и **L-P2** (19,0 мг) в виде белых твердых веществ.

L-P1 ESI 636,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,05 – 6,92 (m, 3H), 6,83 – 6,76 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,58 – 5,45 (m, 2H), 3,03 – 2,96 (m, 2H), 2,84– 2,81 (m, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,62 – 2,60 (m, 2H), 1,92 – 1,79 (m, 5H), 1,72 (s, 3H), 1,33 – 1,30 (m, 1H), 0,86 – 0,81 (m, 6H).

L-P2 ESI 636,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 3H), 6,90 – 6,80 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 5,63 – 5,59 (m, 1H), 5,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,22 – 3,08 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,58 – 2,38 (m, 2H), 1,92 – 1,83 (m, 7H), 1,64 – 1,56 (m, 1H), 1,33 – 1,24 (m, 1H), 0,77 (d, J = 6,5 Гц, 6H).

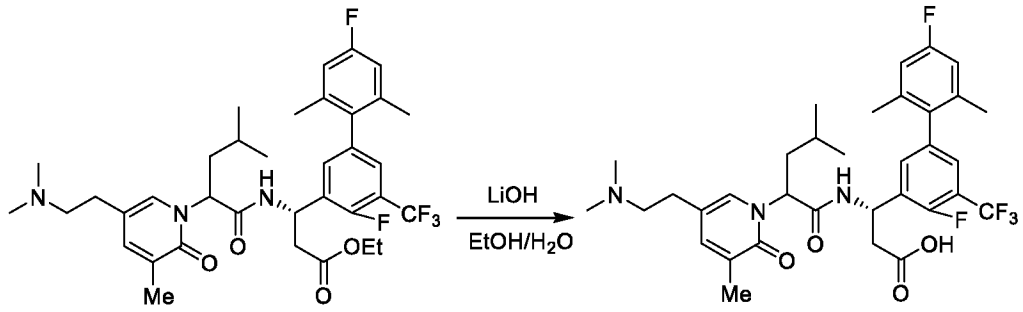
3–10. Получение (3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения M-P1 и M-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (160 мг, 0,54 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (260 мг, 0,64 ммоль), TCFH (226 мг, 0,81 ммоль), NMI (221,4 мг, 2,7 ммоль) и CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде бесцветного масла (180 мг). Выход 50% (ESI 678,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (180 мг, 0,26 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (39 мг, 0,92 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl.

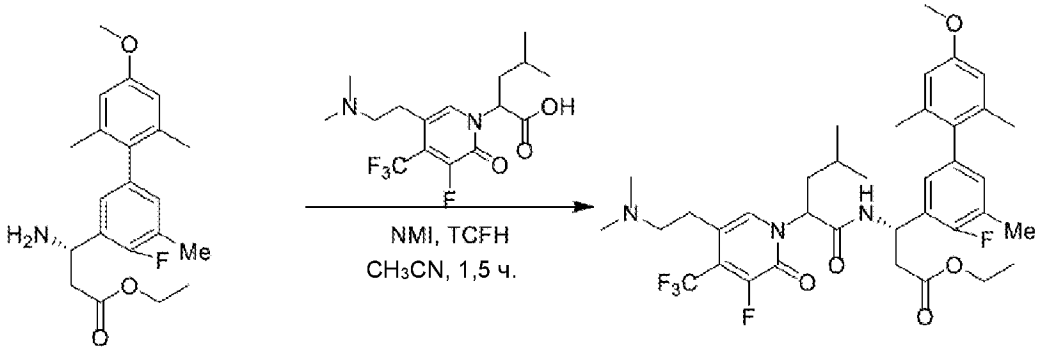
Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **M-P1** (50 мг) и **M-P2** (53,0 мг) в виде белых твердых веществ.

M-P1 ESI 650,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 – 7,18 (m, 2H), 6,88 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 5,56 – 5,47 (m, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 2,84 – 2,69 (m, 9H), 2,63 – 2,57 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 8H), 1,86 (s, 3H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 0,95 – 0,90 (m, 6H).

M-P2 ESI 650,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 2H), 6,92 – 6,87 (m, 2H), 5,65 – 5,54 (m, 2H), 3,46 – 3,39 (m, 1H), 3,29 – 3,24 (m, 1H), 2,97 – 2,75 (m, 8H), 2,67 – 2,61 (m, 1H), 2,51 – 2,45 (m, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 11H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,94 – 0,88 (m, 6H).

3–11. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения P-P1 и P-P2)

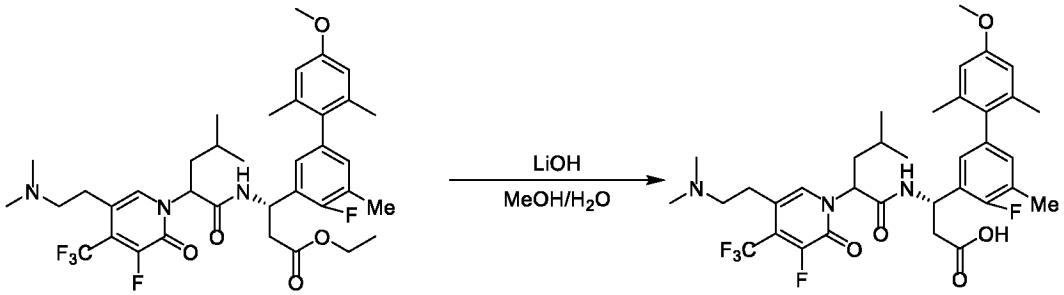
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (220 мг, 0,60 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,55 ммоль), TCFH (230 мг, 0,82 ммоль) и NMI (177 мг, 2,18 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на

колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (214 мг) в виде белого твердого вещества. Выход 56% (ESI 708,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



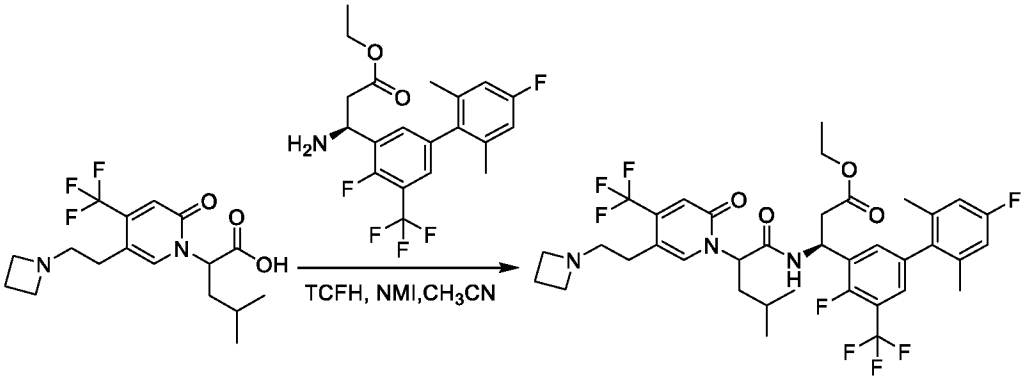
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (214 мг, 0,30 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (52 мг, 1,24 ммоль) в MeOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **P-P1** (39,8 мг) и **P-P2** (48,6 мг) в виде белых твердых веществ.

P-P1 ESI 680,4$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 10,6 Гц, 2H), 5,73 – 5,65 (m, 1H), 5,55 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,92 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,17 – 2,92 (m, 4H), 2,82 – 2,69 (m, 7H), 2,29 (s, 3H), 2,10 – 1,94 (m, 5H), 1,83 (s, 1H), 1,51 – 1,41(m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

P-P2 ESI 680,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,60 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 6,67 (s, 2H), 5,73 – 5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,23 – 3,18 (m, 2H), 3,18 – 2,95 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,65 – 2,61 (m, 1H), 2,52 – 2,47 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,11 – 1,95 (m, 7H), 1,72 – 1,66 (m, 1H), 1,45 – 1,41 (m, 1H), 0,94 – 0,85 (m, 6H).

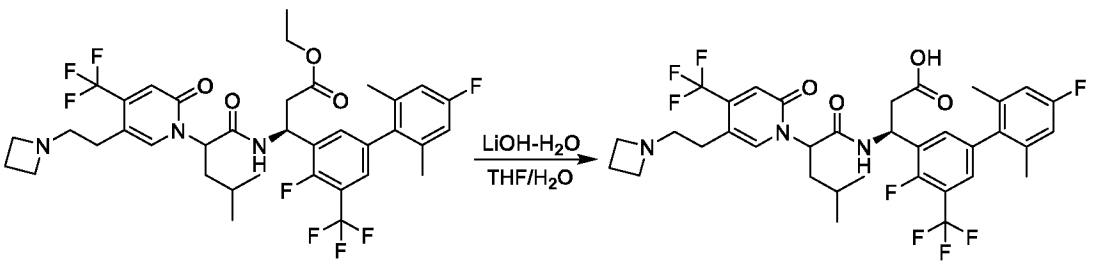
3–12. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения R-P1 и R-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (112 мг, 0,28 ммоль), NMI (69 мг, 0,84 ммоль) и TCFH (95 мг, 0,34 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (MeOH/DCM 7%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (180 мг). Выход 87% (ESI 744,1 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



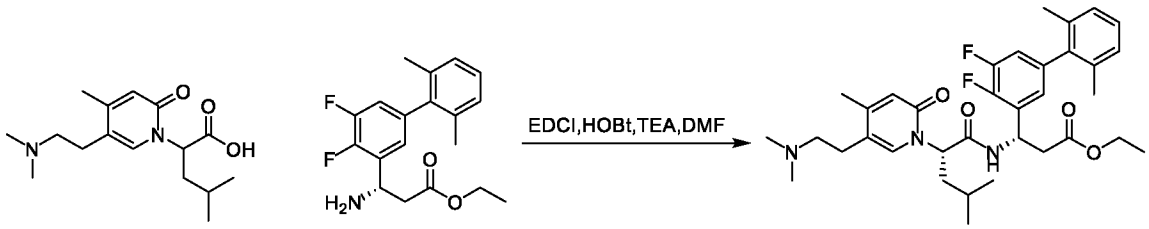
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (180 мг, 0,24 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (50 мг, 1,20 ммоль) в THF (3 мл), MeOH (2 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **R-P1** (65,0 мг) и **R-P2** (35,0 мг) в виде белых твердых веществ.

R-P1 ESI 716,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 6,90 – 6,86 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 2H), 4,07 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,36 – 3,33 (m, 1H), 3,31 – 3,27 (m, 1H), 2,91 – 2,69 (m, 4H), 2,49 – 2,44 (m, 2H), 2,06 – 1,97 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,48 – 1,36 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 6H).

R-P2 ESI 716,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,82 – 5,78 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,15 (t, *J* = 7,9 Гц, 4H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 2,99 – 2,80 (m, 2H), 2,69 – 2,42 (m, 4H), 2,03 – 1,92 (m, 7H), 1,76 – 1,63 (m, 1H), 1,44 – 1,37 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

3–13. Получение (S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения S-P1 и S-P2)

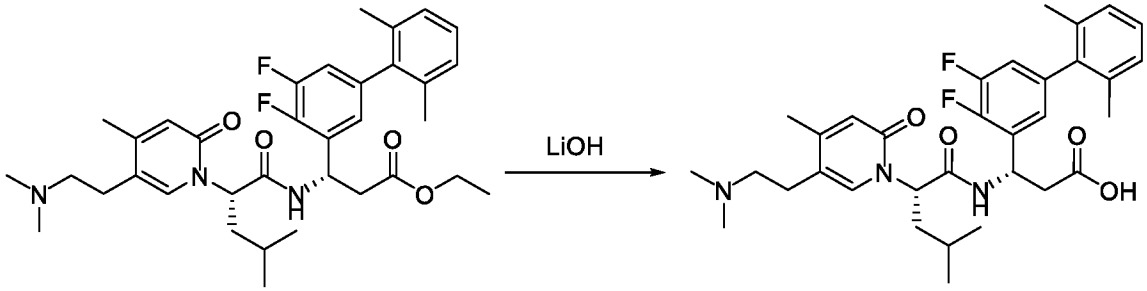
Стадия 1. Этил-(S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (80 мг, 0,27 ммоль), этил-(S)-3-амино-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (100 мг, 0,30 ммоль), EDCI (77 мг, 0,41 ммоль), TEA (0,2 мл) и HOBt (36 мг, 0,27 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали

при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (75 мг). Выход 45% (ESI 610,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (S)-3-(4,5-Дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-(S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (75 мг, 0,12 ммоль) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (26 мг, 0,62 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **S-P1** (28 мг) и **S-P2** (38 мг) в виде белых твердых веществ.

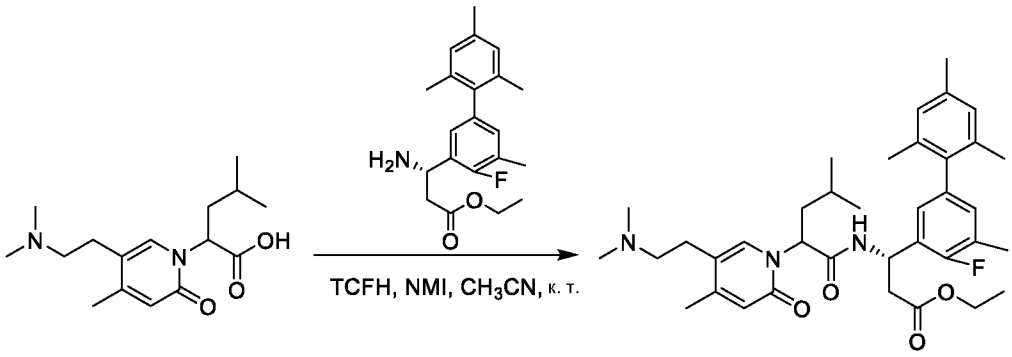
S-P1 ESI 582,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,96 – 6,90 (m, 1H), 6,83 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,52 – 5,47 (m, 1H), 3,33 – 3,13 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,72 – 2,60 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 8H), 1,40 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 0,95 – 0,91 (m, 6H).

S-P2 ESI 582,2 $(M+H)^+$.^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 6,90 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,67 – 5,64 (m, 1H), 5,61 – 5,55 (m, 1H), 3,24 – 3,18 (m, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 8H), 2,63 (dd, J =

15,2, 4,2 Гц, 1H), 2,49 (dd, *J* = 15,2, 9,9 Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 6H), 1,99 – 1,93 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 1H), 1,41- 1,37 (m, 1H), 0,90 – 0,88 (m, 6H).

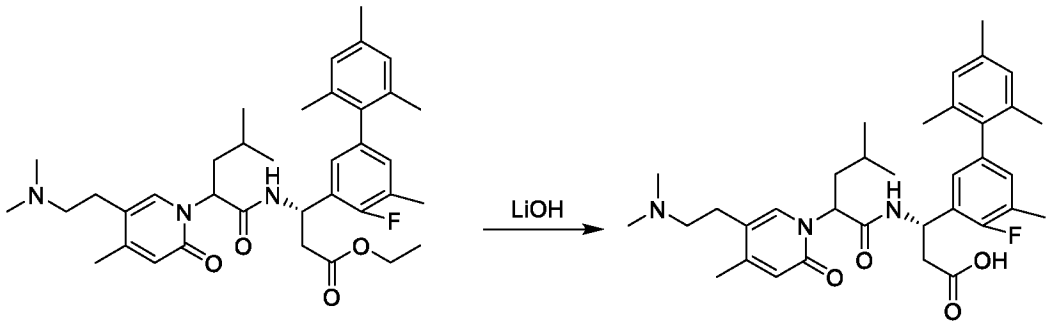
3–14. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения T-P1 и T-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100,0 мг, 0,34 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (117,0 мг, 0,34 ммоль), TCFH (190,4 мг, 0,68 ммоль), NMI (115,5 мг, 1,36 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого масла (95,0 мг). Выход 45% (ESI 620,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



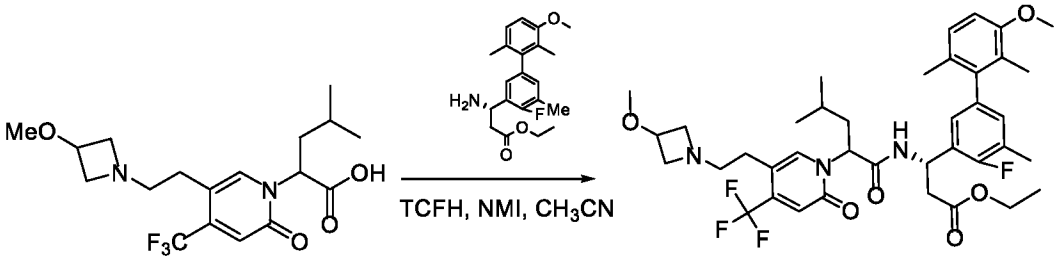
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (95,0 мг, 0,15 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (25,2 мг, 0,60 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **T-P1** (26,2 мг) и **T-P2** (58,3 мг) в виде белых твердых веществ.

T-P1 ESI 592,3$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 3,6 Гц, 2H), 6,85 – 6,72 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,69 – 5,56 (m, 1H), 5,53 – 5,41 (m, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,71 – 2,51 (m, 8H), 2,36 – 2,17 (m, 9H), 2,06 – 1,88 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,51 – 1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,82 (m, 6H).

T-P2 ESI 592,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 6,98 – 6,82 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,69 – 5,50 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 38,2 Гц, 2H), 2,85 (d, *J* = 33,5 Гц, 8H), 2,70 – 2,40 (m, 2H), 2,38 – 2,19 (m, 9H), 2,04 – 1,87 (m, 7H), 1,85 – 1,70 (m, 1H), 1,47 – 1,26 (m, 1H), 0,99 – 0,78 (m, 6H).

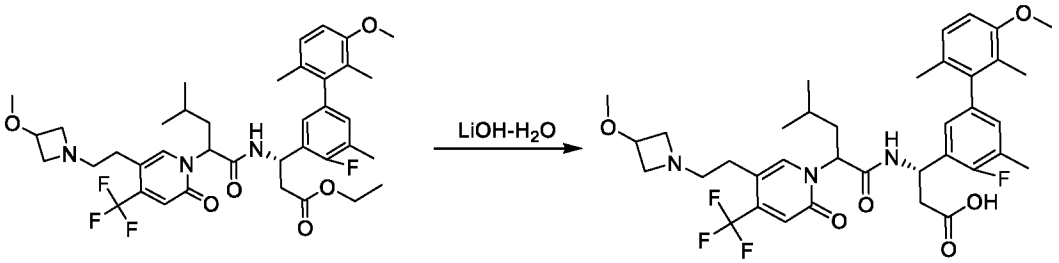
3–15. Получение (3*S*)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения N-P1 и N-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (272 мг, 0,70 ммоль, 1,25 *экв.*), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (200 мг, 0,56 ммоль, 1,00 *экв.*), NMI (0,5 мл) и TCFH (232 мг, 0,83 ммоль, 1,50 *экв.*) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением этил-(3*S*)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата (201 мг). Выход 49% (ESI 732,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4-Фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



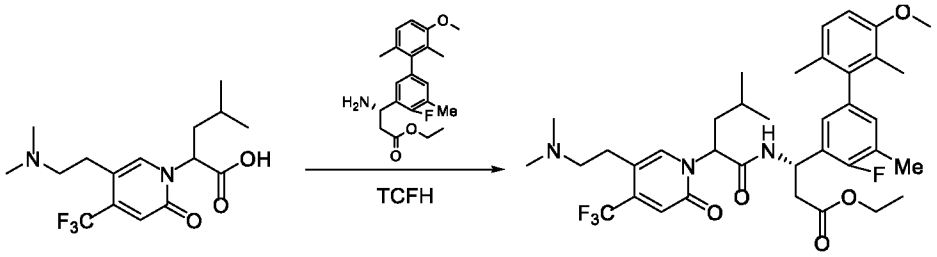
Этил-(3*S*)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (201 мг, 0,27 ммоль, 1,00 *экв.*) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (44 мг, 1,08 ммоль, 4,00 *экв.*) в MeOH (10 мл) и H_2O (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **N-P1** (31 мг) и **N-P2** (41 мг) в виде белых твердых веществ.

N-P1 ESI 704,4(M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,03 – 6,79 (m, 5H), 5,69 – 5,58 (m, 2H), 4,21 – 4,18 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,76 – 3,70 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,24 – 3,20 (m, 2H), 2,84 – 2,72 (m, 4H), 2,29(s, 3H), 1,98 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,92 – 1,68 (m, 6H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

N-P2 ESI 704,4 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,01 – 6,80 (m, 4H), 5,74 – 5,62 (m, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,75 – 3,66 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 2,85 – 2,63 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,09 – 1,89 (m, 4H), 1,86 (d, *J* = 3,1 Гц, 3H), 1,74 – 1,67 (m, 1H), 1,42 – 1,39 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,3 Гц, 6H).

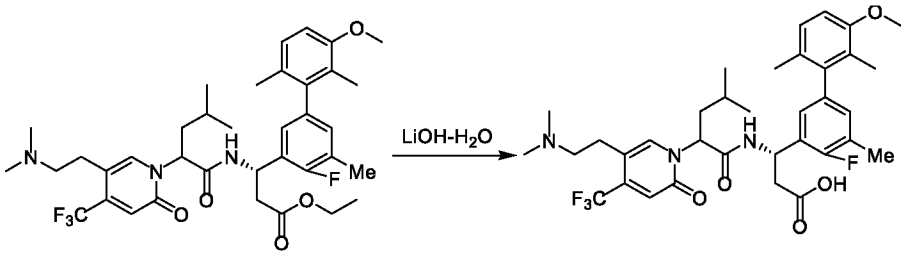
3–16. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения U-P1 и U-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (232 мг, 0,67 ммоль, 1,20 *экв.*), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (200 мг, 0,56 ммоль, 1,00 *экв.*), NMI (0,5 мл) и TCFH (233 мг, 0,83 ммоль, 1,50 *экв.*) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH3CN) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (250 мг). Выход 65% (ESI 690,2 [M+H]$^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



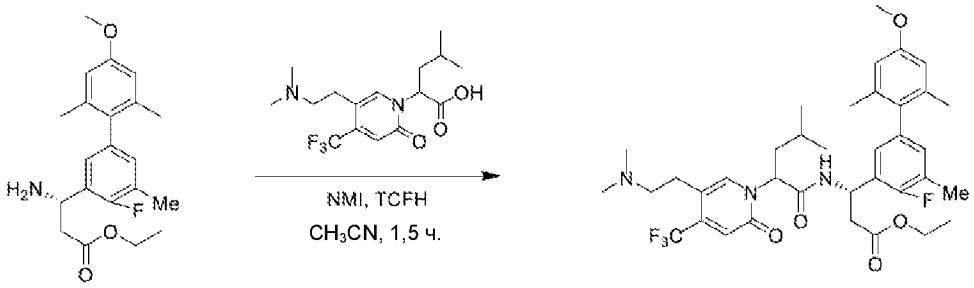
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (250 мг, 0,32 ммоль, 1,00 *экв.*) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (19 мг, 0,81 ммоль, 2,50 *экв.*) в MeOH (5 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **U-P1** (40,0 мг) и **U-P2** (55,0 мг) в виде белых твердых веществ.

U-P1 ESI 662,3$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 6,86 – 6,76 (m, 4H), 5,70 – 5,66 (m, 1H), 5,58 – 5,55 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,15 – 3,03 (m, 2H), 2,97 – 2,93 (m, 2H), 2,74– 2,69 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,00 – 1,96 (m, 2H), 1,92 – 1,67 (m, 6H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

U-P2 ESI 662,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,03 – 6,79 (m, 4H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,61 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,33 – 3,22 (m, 2H), 3,01– 2,98 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,67– 2,62 (m, 1H), 2,55– 2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,24 – 1,88 (m, 4H), 1,86 (d, J = 3,1 Гц, 3H), 1,81 – 1,60 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H), 0,90 – 0,88 (m, 6H).

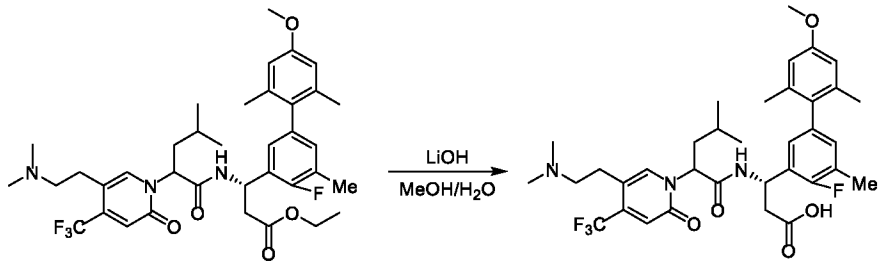
3–17. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения V-P1 и V-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (170 мг, 0,49 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (176 мг, 0,49 ммоль), NMI (160 мг, 1,96 ммоль) и TCFH (205,8 мг, 0,74 ммоль) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 9:1) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (131 мг). Выход 39% (ESI 690,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (131 мг, 0,19 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (32 мг, 0,76 ммоль) в MeOH (10 мл) и H_2O (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов.

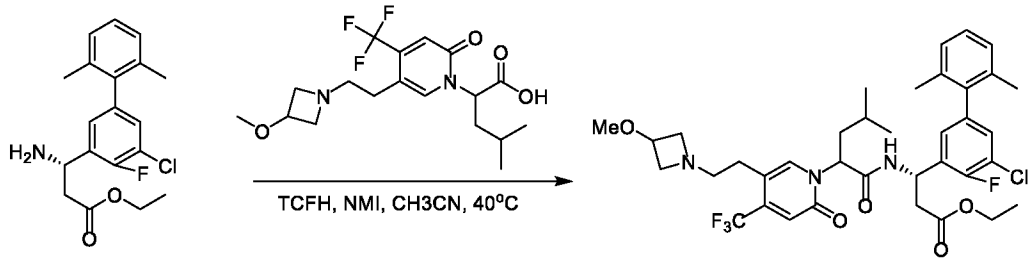
Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **V-P1** (24 мг) и **V-P2** (15 мг) в виде белых твердых веществ.

V-P1 ESI 662,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 18,7 Гц, 2H), 5,68 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,57 – 5,54 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,12 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 2H), 2,90 – 2,46 (m, 8H), 2,28 (s, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

V-P2 ESI 662,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 6,92 – 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 3,01 – 2,97 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,70 – 2,59 (m, 1H), 2,55 – 2,50 (m,1H), 2,32 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 4,0 Гц, 7H), 1,73 – 1,68 (m, 1H), 1,43 – 1,36 (m, 1H), 0,90 – 0,88 (m, 6H).

3–18. Получение (3*S*)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения W-P1 и W-P2)

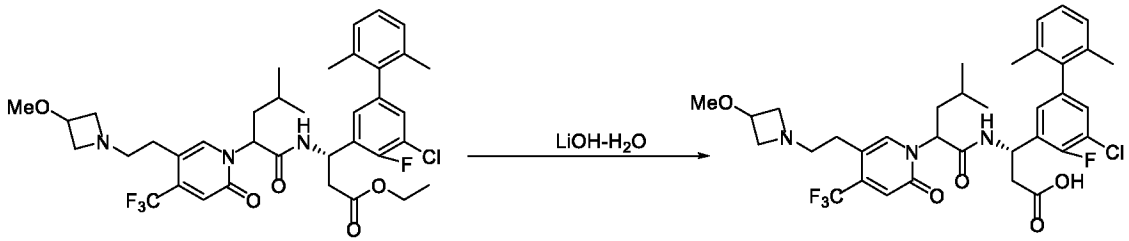
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (167 мг, 0,43 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (150 мг, 0,43 ммоль), TCFH (182 мг, 0,65 ммоль) и NMI (176 мг, 2,15 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-

[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (150 мг). Выход 48% (ESI 722,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(5-Хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



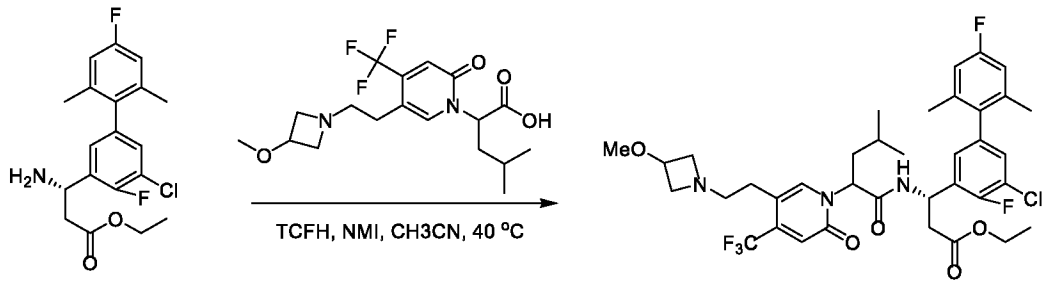
Этил-(3S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (150 мг, 0,21 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (42 мг, 1 ммоль) в MeOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **W-P1** (46 мг) и **W-P2** (57 мг) в виде белых твердых веществ.

W-P1 ESI 694,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,21 – 7,00 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 5,72 – 5,50 (m, 2H), 4,27 – 4,08 (m, 3H), 3,80 – 3,61 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,26 – 3,09 (m, 2H), 2,86 – 2,70 (m, 4H), 2,09 – 1,93 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 1,04 – 0,83 (m, 6H).

W-P2 ESI 694,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,26 – 7,06 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,79 – 5,70 (m, 1H), 5,63 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 4,44 – 4,22 (m, 3H), 3,98 – 3,76 (m, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 5H), 2,99 – 2,74 (m, 2H), 2,70 – 2,49 (m, 2H), 2,08 – 1,89 (m, 7H), 1,77 – 1,62 (m, 1H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,4 Гц, 6H).

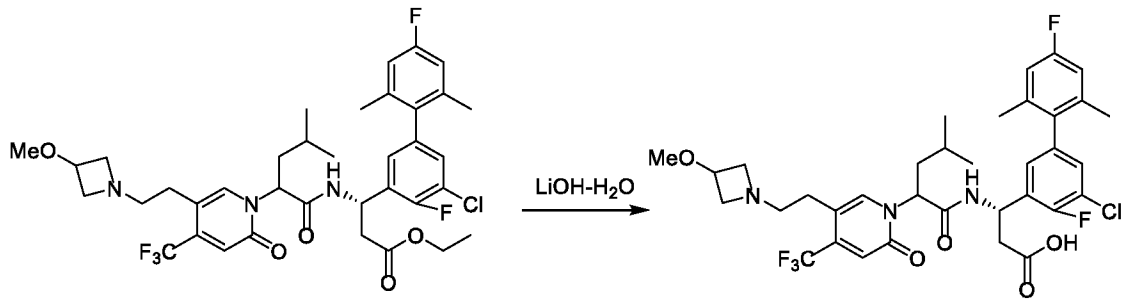
3–19. Получение (3*S*)-3-(5-хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения X-P1 и X-P2)

Стадия 1. (3*S*)-3-(5-Хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноатэтил



Смесь 2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (160 мг, 0,41 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(5-хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (150 мг, 0,41 ммоль), TCFH (174 мг, 0,62 ммоль) и NMI (168 мг, 2,05 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(5-хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (150 мг). Выход 49% (ESI 740,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(5-Хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(5-хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (150 мг, 0,20 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-

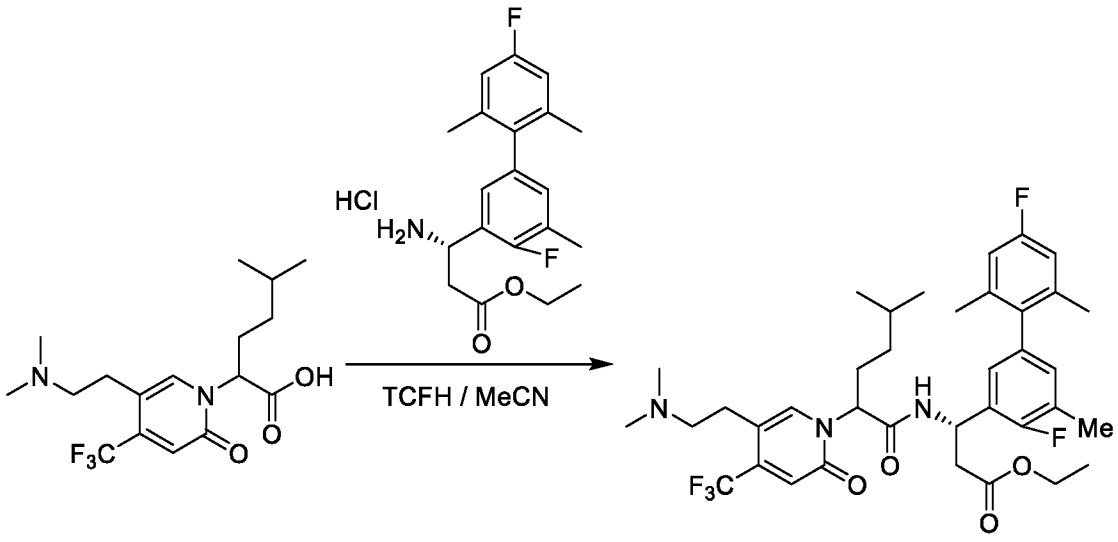
H_2O (42 мг, 1 ммоль) в MeOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **X-P1** (35 мг) и **X-P2** (49 мг) в виде белых твердых веществ.

X-P1 ESI 712,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,72 – 5,48 (m, 2H), 4,26 – 4,07 (m, 3H), 3,80 – 3,64 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,86 – 2,71 (m, 4H), 2,08 – 1,95 (m, 5H), 1,86 (d, *J* = 4,4 Гц, 3H), 1,51 – 1,36 (m, 1H), 1,01 – 0,88 (m, 6H).

X-P2 ESI 712,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 3H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,44 – 4,23 (m, 3H), 3,95 – 3,78 (m, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 5H), 3,00 – 2,75 (m, 2H), 2,70 – 2,47 (m, 2H), 2,08 – 1,93 (m, 7H), 1,76 – 1,64 (m, 1H), 1,47 – 1,33 (m, 1H), 0,96 – 0,84 (m, 6H).

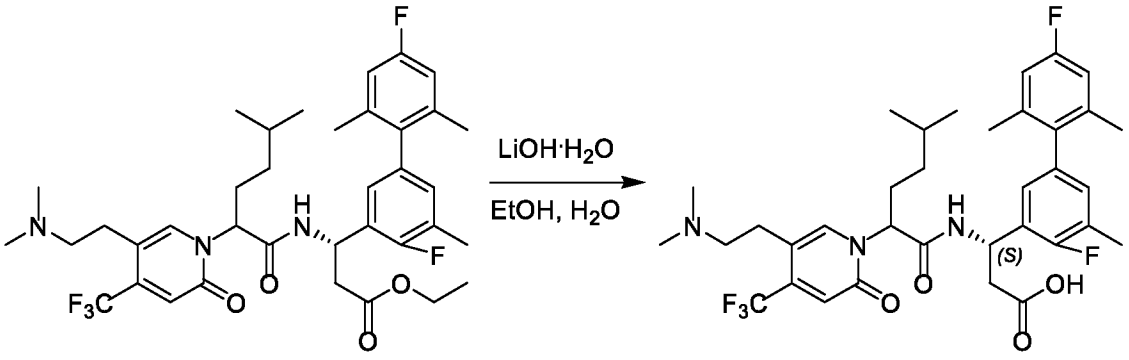
3–20. Получение (3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)пропановой кислоты (соединения Y-P1 и Y-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексановой кислоты (273 мг, 0,75 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата гидрохлорида (164 мг, 0,39 ммоль), TCFH (211 мг, 0,75 ммоль) и NMI (0,45 мл, 5,70 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~80%) с получением (3*S*)-этил-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)пропаноата в виде коричневого твердого вещества (262 мг). Выход 97% (ESI 692,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)пропаноат (262 мг, 0,38 ммоль) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (80 мг, 1,90 ммоль) в EtOH (6 мл) и H_2O (0,10 мл) при 36°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **Y-P1** (68 мг) и **Y-P2** (66 мг) в виде белых твердых веществ.

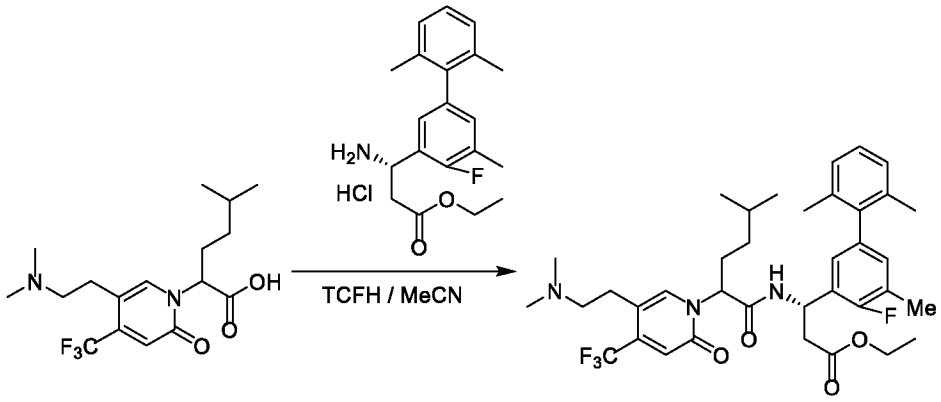
Y-P1 ESI 664,2 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 6,87 – 6,85 (m, 1H), 6,83 – 6,78 (m, 2H), 6,76 – 6,73 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,56 – 5,52 (m, 1H), 5,50 – 5,46 (m, 1H), 3,10 – 3,03 (m, 2H), 2,95 – 2,91 (m, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 8H), 2,26 (d, *J* = 1,2 Гц,

3H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,29 – 1,18 (m, 1H), 1,13 – 1,04 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H), 0,86 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H).

Y-P2 ESI 664,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,91 – 6,88 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,72 – 5,68 (m, 1H), 5,47 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 2H), 3,02 – 2,93 (m, 2H), 2,78 (t, *J* = 5,8 Гц, 6H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H), 1,15 – 0,99 (m, 2H), 0,80 (d, *J* = 4,0 Гц, 3H), 0,77 (d, *J* = 4,5 Гц, 3H).

3–21. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения Z-P1 и Z-P2)

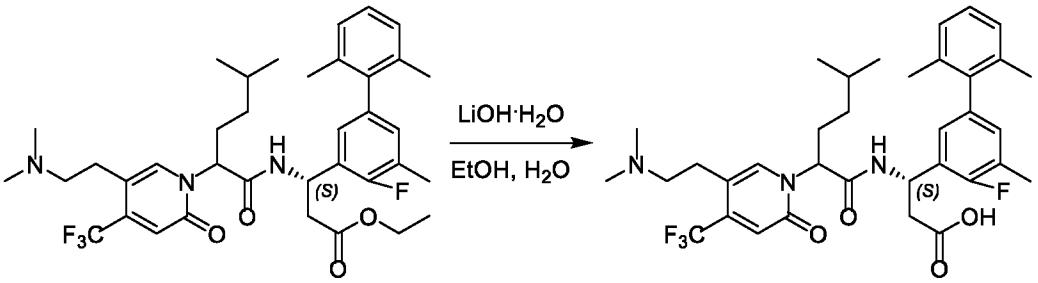
Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексановой кислоты (283 мг, 0,78 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата гидрохлорида (170 мг, 0,46 ммоль), TCFH (248 мг, 0,88 ммоль) и NMI (0,21 мл, 2,63 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-5-

метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде коричневого твердого вещества (223 мг). Выход 71% (ESI 674,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



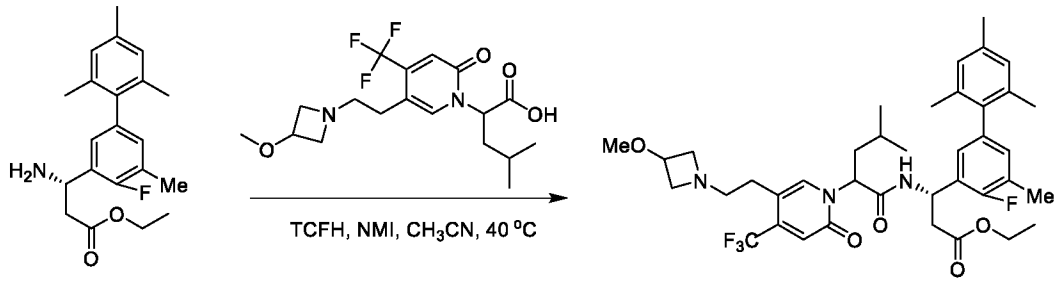
(3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат (223 мг, 0,33 ммоль) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (35 мг, 0,82 ммоль) в EtOH (6 мл) и H_2O (0,08 мл) при 36°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **Z-P1** (60 мг) и **Z-P2** (59 мг) в виде белых твердых веществ.

Z-P1 ESI 646,3 $(M+H)^+$.^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,89 – 6,87 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,57 – 5,54 (m, 1H), 5,51 – 5,47 (m, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 2H), 2,93 (t, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,73 – 2,69 (m, 2H), 2,27 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H), 2,24 – 2,14 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 1,61 – 1,51 (m, 1H), 1,27 – 1,18 (m, 1H), 1,13 – 1,03 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 2,4 Гц, 3H), 0,86 (d, *J* = 2,4 Гц, 3H).

Z-P2 ESI 646,3 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 3H), 6,94 – 6,88 (m, 3H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,45 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,66 – 2,61 (m, 1H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,31 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 1,99 (d, *J* = 2,6 Гц, 6H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 1,16 – 0,99 (m, 2H), 0,81 (t, *J* = 6,5 Гц, 6H).

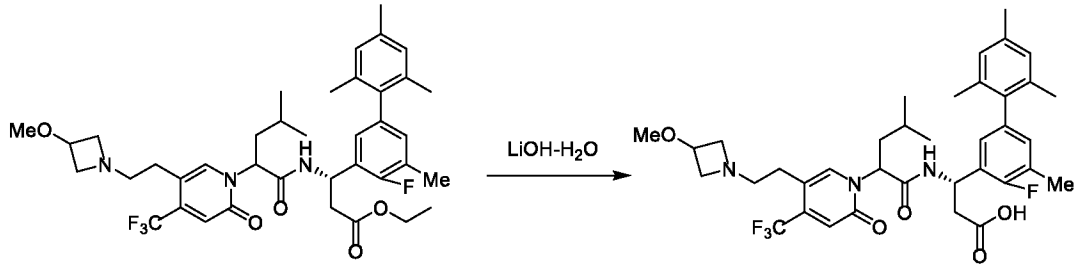
3–22. Получение (3*S*)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения AA-P1 и AA-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (168 мг, 0,43 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (150 мг, 0,43 ммоль), TCFH (182 мг, 0,65 ммоль) и NMI (177 мг, 2,2 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (160 мг). Выход 51% (ESI 716,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4-Фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



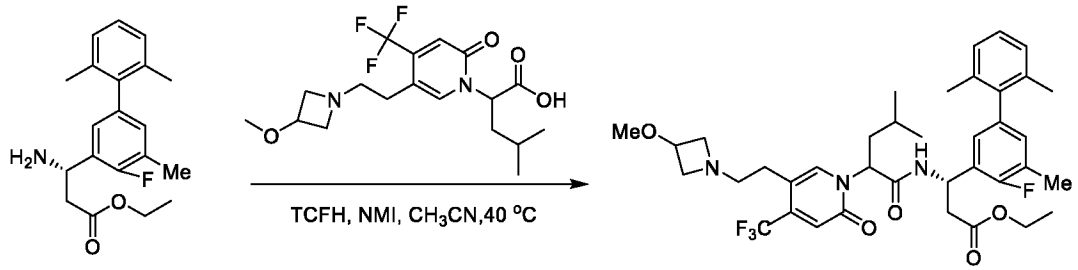
Этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (160 мг, 0,22 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (42 мг, 1 ммоль) в MeOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **AA-P1** (46 мг) и **AA-P2** (61 мг) в виде белых твердых веществ.

AA-P1 ESI 688,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,97 – 6,81 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,75 – 5,52 (m, 2H), 4,20 – 4,00 (m, 3H), 3,61 (d, *J* = 11,2 Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,87 – 2,66 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 2,04 – 1,90 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 1,05 – 0,88 (m, 6H).

AA-P2 ESI 688,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 5H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,46 – 4,21 (m, 3H), 3,93 – 3,76 (m, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 5H), 3,04 – 2,76 (m, 2H), 2,70 – 2,45 (m, 2H), 2,38 – 2,21 (m, 6H), 2,07 – 1,88 (m, 7H), 1,75 – 1,61 (m, 1H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 1,03 – 0,83 (m, 6H).

3–23. Получение (3*S*)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения AB-P1 и AB-P2)

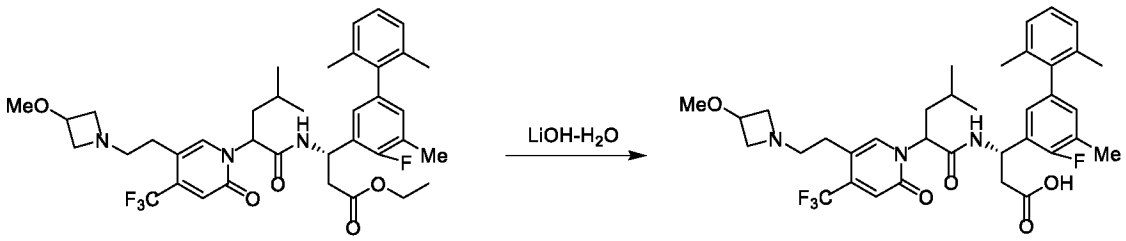
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (180 мг, 0,46 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (150 мг, 0,46 ммоль), TCFH (193

мг, 0,69 ммоль) и NMI (188 мг, 2,3 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (140 мг). Выход 43% (ESI 702,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4-Фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (140 мг, 0,20 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (42 мг, 1 ммоль) в MeOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **AB-P1** (34 мг) и **AB-P2** (46 мг) в виде белых твердых веществ.

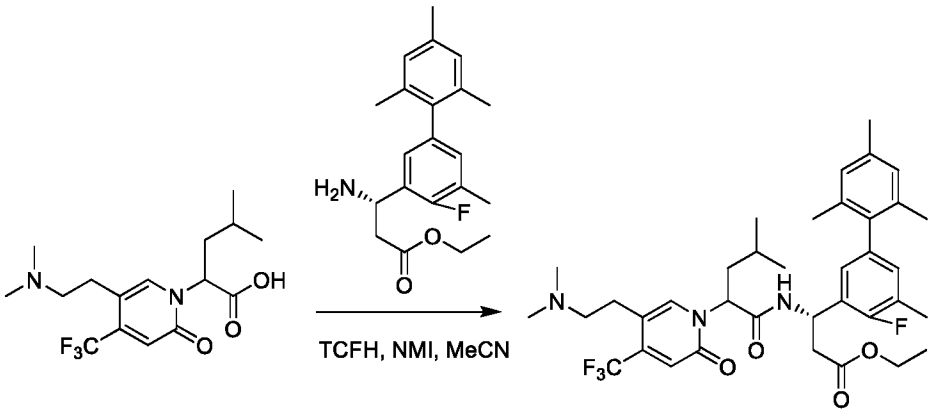
AB-P1 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,16 – 6,98 (m, 3H), 6,88 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,74 – 5,53 (m, 2H), 4,24 – 4,04 (m, 3H), 3,70 – 3,53 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,84 – 2,66 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,03 – 1,91 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,52 – 1,34 (m, 1H), 1,14 – 0,86 (m, 6H).

AB-P2 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,20 – 7,06 (m, 3H), 7,00 – 6,86 (m, 3H), 5,84 – 5,71 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,46 – 4,22 (m, 3H), 3,97 – 3,75 (m, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 5H), 3,00 – 2,76 (m, 2H), 2,69 – 2,45 (m, 2H), 2,34 (d,

J = 1,7 Гц, 3H), 2,09 – 1,92 (m, 7H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,49 – 1,35 (m, 1H), 1,04 – 0,83 (m, 6H).

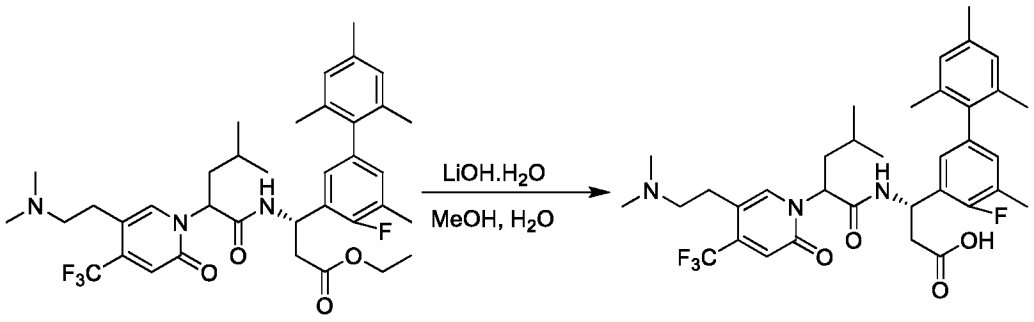
3–24. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения AC-P1 и AC-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,43 ммоль, 1,0 *экв.*), (*S*)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата (148 мг, 0,361 мг, 1,29 ммоль, 3 *экв.*), TCHF (361 мг, 1,29 ммоль, 3 *экв.*) и NMI (176 мг, 2,15 ммоль, 5,0 *экв.*) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (130 мг). Выход 45% (ESI 674,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат (130 мг, 0,19 ммоль, 1,0 *экв.*) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (40 мг, 0,95 ммоль, 5,0 *экв.*) в MeOH (4 мл) и воде (1 мл) при 28°C в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AC-P1** (42 мг) и **AC-P2** (34 мг) в виде белых твердых веществ.

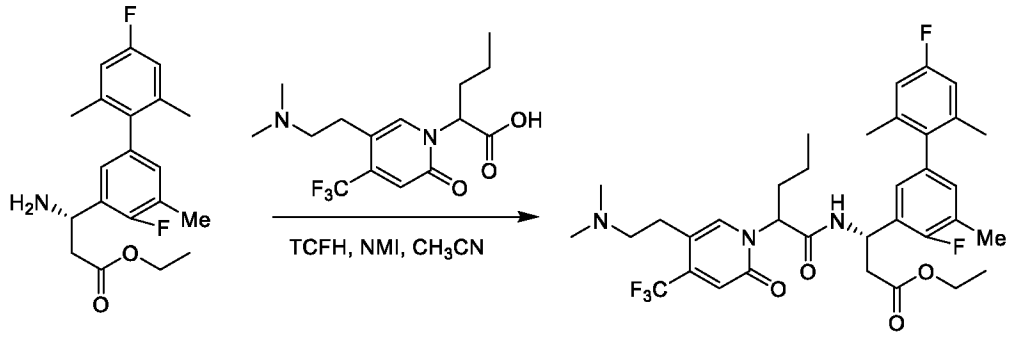
AC-P1 ESI 646,3 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Гц, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,57–5,54 (m, 1H), 3,12–3,06 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 8H), 2,29 (d, *J* = 4,2 Гц, 6H), 2,02 – 1,93 (m, 5H), 1,77 (s, 3H), 1,47–1,41 (m, 1H), 0,97–0,93 (m, 6H).

AC-P2 ESI 646,3 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,8 Гц, 5H), 5,73–5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,30 – 3,17 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,66–2,60 (m, 1H), 2,55–2,49 (m, 1H), 2,31 (d, *J* = 7,7 Гц, 6H), 2,01–1,96 (m, 7H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,43–1,36 (m, 1H), 0,93 – 0,84 (m, 6H).

3–25. Получение (3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропановой кислоты (соединения AD-P1 и AD-P2)

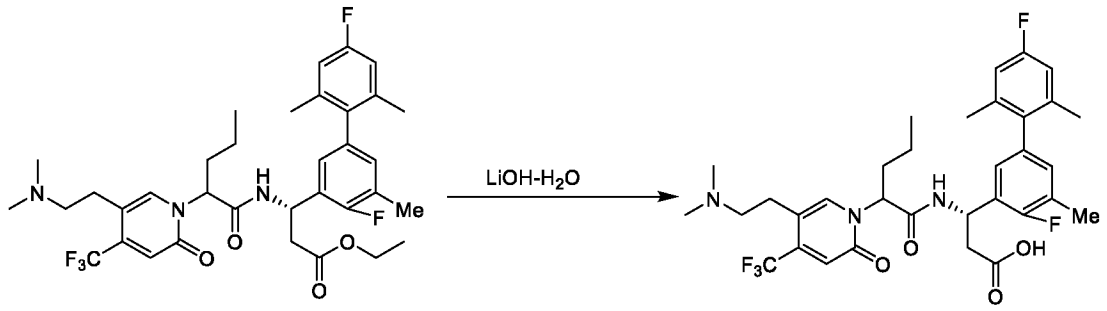
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-

ил)пентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (150 мг, 0,43 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (174 мг, 0,52 ммоль), TCFH (180 мг, 0,64 ммоль) и NMI (70 мг, 0,86 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (200 мг). Выход 70% (ESI 664,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропаноат (200 мг, 0,3 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (37 мг, 0,9 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель

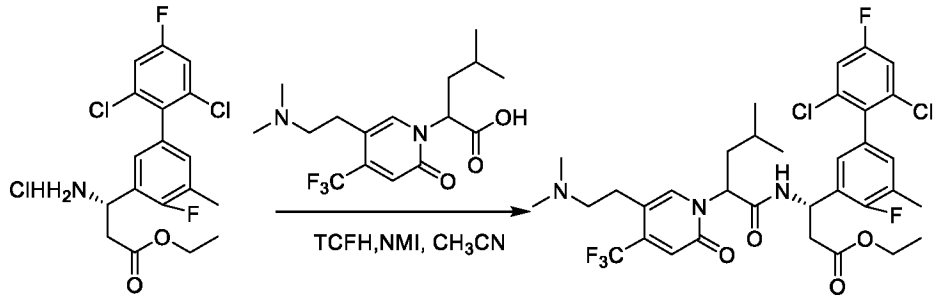
удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AD-P1** (57 мг) и **AD-P2** (51 мг) в виде белых твердых веществ.

AD-P1 ESI 636,2(M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,89 – 6,77 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,58 – 5,55 (m, 2H), 3,16 – 3,13 (m, 2H), 2,98 – 2,95 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,75 – 2,72 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,18 – 2,12 (m, 1H), 2,01 – 2,00 (m, 4H), 1,82 (m, 3H), 1,36 – 1,31 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).

AD-P2 ESI 636,2(M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,93 – 6,89 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,72 – 5,69 (m, 1H), 5,52 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 3,02 – 2,99 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,65 – 2,61 (m, 1H), 2,55 – 2,50 (m, 1H), 2,32 (t, *J* = 6,4 Гц, 3H), 2,10 – 2,05 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,84 – 1,79 (m, 1H), 1,25 – 1,23 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).

3–26. Получение (3*S*)-3-(2',6'-дихлор-4,4'-дифтор-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения AE-P1 и AE-P2)

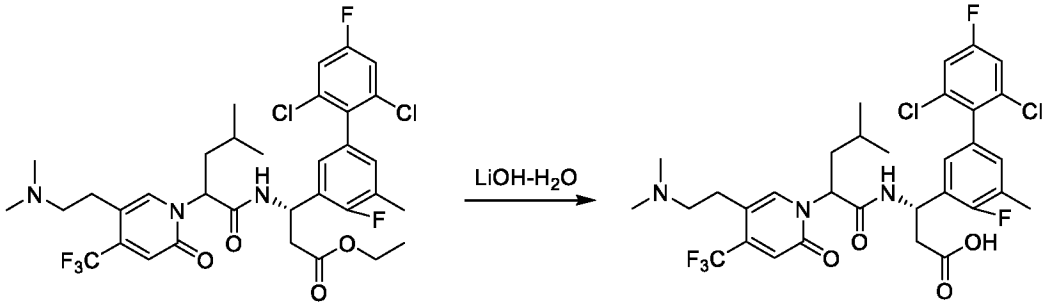
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2',6'-дихлор-4,4'-дифтор-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2',6'-дихлор-4,4'-дифтор-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида (450 мг, 1,06 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (370 мг, 1,06 ммоль), TCFH (356 мг, 1,27 ммоль) и NMI (261 мг, 3,18 ммоль) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 4: 1) с

получением этил-(3*S*)-3-(2',6'-дихлор-4,4'-дифтор-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде коричневого твердого вещества (610 мг). Выход 80% (ESI 718,0 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2',6'-Дихлор-4,4'-дифтор-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



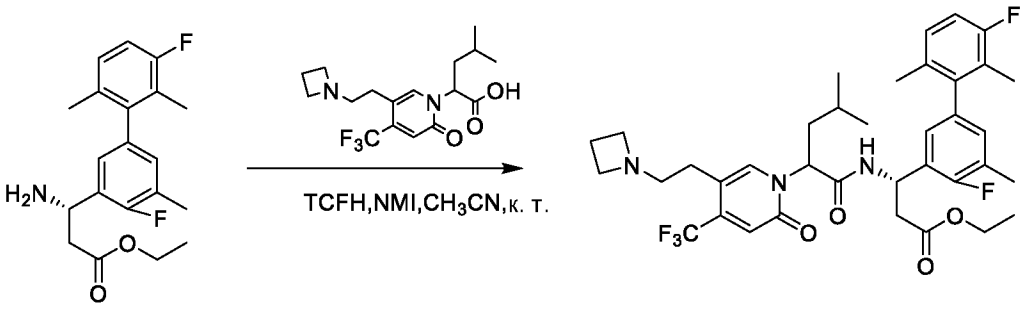
Этил-(3*S*)-3-(2',6'-дихлор-4,4'-дифтор-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (110 мг, 0,15 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (32 мг, 0,75 ммоль) в THF (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AE-P1** (29,0 мг) и **AE-P2** (31,0 мг) в виде белых твердых веществ.

AE-P1 ESI 690,0 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,38 – 7,5 (m, 1H), 7,29 -7,25 (m, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,71 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,05 – 2,91 (m, 4H), 2,80 – 2,60 (m, 8H), 2,29 (t, *J* = 0,8 Гц, 3H), 1,99 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,49 – 1,42 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

AE-P2 ESI 690,0 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 9,0 Гц, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,76 – 5,72 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,29 – 3,10 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,66 – 2,61 (m, 1H), 2,56 – 2,50 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H), 2,01 – 1,94 (m, 1H), 1,77 – 1,61 (m, 1H), 1,43 – 1,37 (m, 1H), 0,90 – 0,87 (m, 6H).

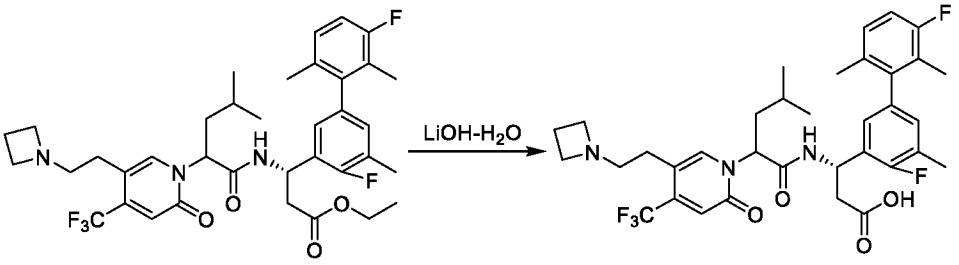
3–27. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения AF-P1 и AF-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (120,0 мг, 0,34 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (122,4 мг, 0,34 ммоль), TCFH (190,4 мг, 0,68 ммоль), NMI (115,5 мг, 1,36 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого масла (90,0 мг). Выход 38% (ESI 690,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (90 мг, 0,13 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (22 мг, 0,52 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AF-P1** (15 мг) и **AF-P2** (15 мг) в виде белых твердых веществ.

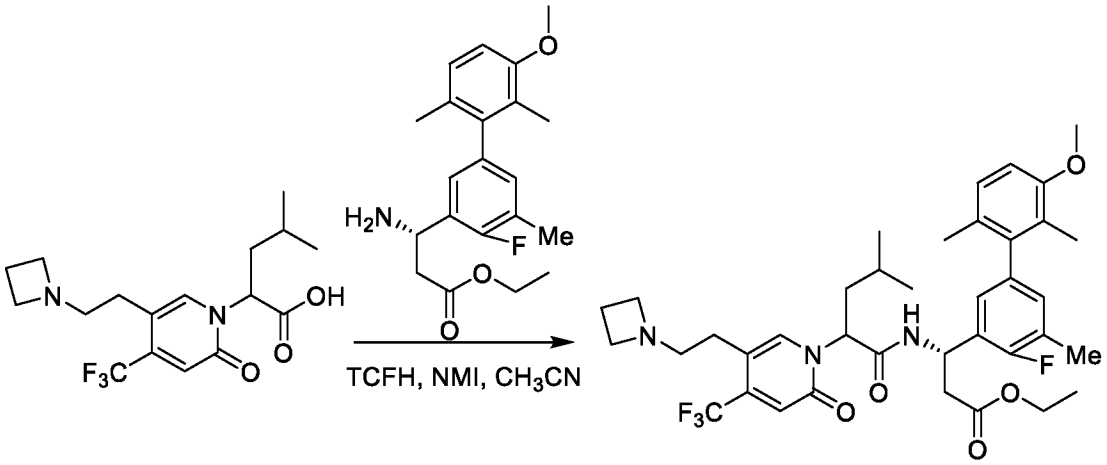
AF-P1 ESI 662,2$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,14 – 7,01 (m, 1H), 7,00 – 6,84 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 5,70 – 5,51 (m, 2H), 4,13 – 3,94 (m, 4H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,72 (d, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,54 – 2,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 3H), 1,96 – 1,70 (m, 5H), 1,50 – 1,32 (m, 1H), 1,01 – 0,83 (m, 6H).

AF-P2 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,19 – 7,04 (m, 1H), 7,03 – 6,82 (m, 4H), 5,85 – 5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,5 Гц, 4H), 3,41 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 15,8 Гц, 1H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,70 – 2,58 (m, 1H), 2,56 – 2,40 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Гц, 4H), 1,94 – 1,85 (m, 3H), 1,73 – 1,57 (m, 1H), 1,48 – 1,36 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

3–28. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения AG-P1 и AG-P2)

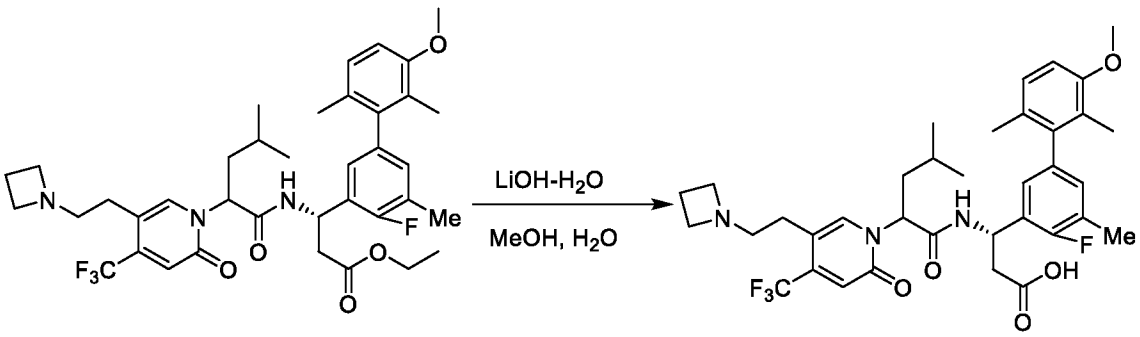
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-

2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (160 мг, 0,44 ммоль, 1,0 *экв.*), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (158 мг, 0,44 ммоль, 1,0 *экв.*), N,N,N,N-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (246 мг, 0,88 ммоль, 2 *экв.*) и NMI (144 мг, 1,76 ммоль, 4,0 *экв.*) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (170 мг). Выход 55% (ESI 702,1 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



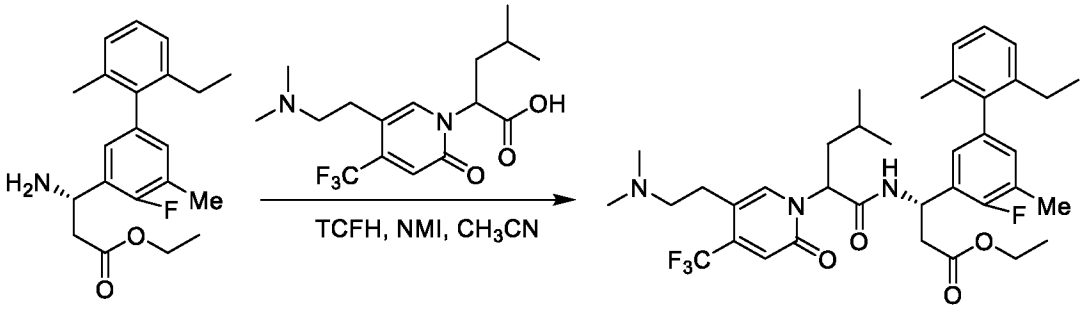
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (170 мг, 0,24 ммоль, 1,0 *экв.*) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (40 мг, 0,96 ммоль, 4,0 *экв.*) в MeOH (4 мл) и воде (1 мл) при 30°C в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AG-P1** (50,8 мг) и **AG-P2** (60 мг) в виде белых твердых веществ.

AG-P1 ESI 674,3 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,92 – 6,76 (m, 4H), 5,63–5,59 (m, 2H), 4,03 – 3,97 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,32 – 3,24 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,72 – 2,70 (m, 2H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,99 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,89 (d, *J* = 37,2 Гц, 3H), 1,78 (d, *J* = 34,9 Гц, 3H), 1,49 – 1,34 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

AG-P2 ESI 674,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,94–6,89 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 5,79–5,76 (m, 1H), 5,60 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,84 (d, *J* = 1,1 Гц, 3H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,36 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 2,94 (d, *J* = 16,2 Гц, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,69 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,44 (m, 3H), 2,34 (d, *J* = 1,3 Гц, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,93 (d, *J* = 6,2 Гц, 3H), 1,86 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 1,68–1,63 (m, 1H), 1,45–1,40 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,3 Гц, 6H).

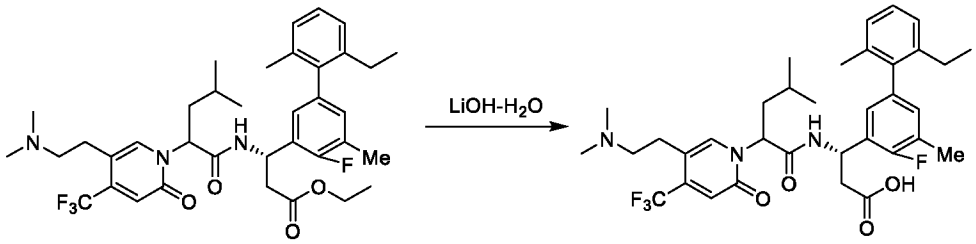
3–29. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-этил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения AH-P1 и AH-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-этил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2'-этил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (150 мг, 0,43 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (101 мг, 0,52 ммоль), TCFH (180 мг, 0,64 ммоль) и NMI (70 мг, 0,86 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-этил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (180 мг). Выход 62% (ESI 674,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-этил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



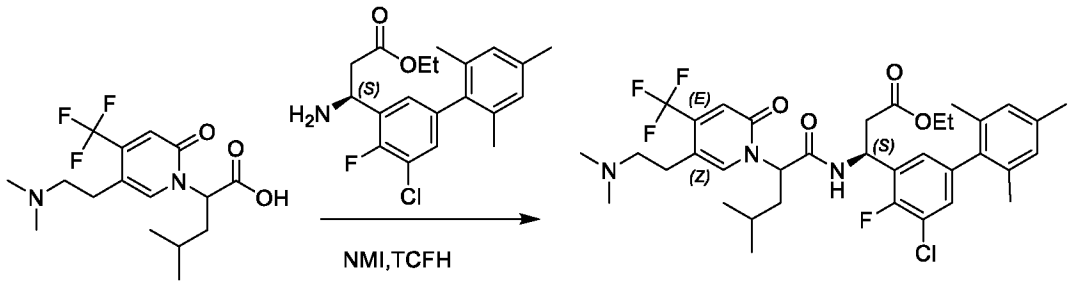
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-этил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (150 мг, 0,22 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (28 мг, 0,66 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AH-P1** (66 мг) и **AH-P2** (46 мг) в виде белых твердых веществ.

AH-P1 ESI 646,3$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,16 – 7,05 (m, 3H), 6,90 – 6,86 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,70 – 5,57 (m, 2H), 3,09 (d, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,95 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,75 – 2,70 (m, 8H), 2,34 – 2,29 (m, 4H), 2,20 – 2,18 (m, 1H), 2,00 – 1,96 (m, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 1,02 – 0,92 (m, 8H), 0,83 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H).

AH-P2 ESI 646,3(M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,12 – 7,07 (m, 2H), 6,96 – 6,89 (m, 3H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,31– 3,14 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,81 (d, *J* = 1,2 Гц, 6H), 2,62 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,31 (m, 5H), 2,00 – 1,97 (m, 4H), 1,71 – 1,65 (m, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 1,02 – 0,98 (m, 3H), 0,88 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H).

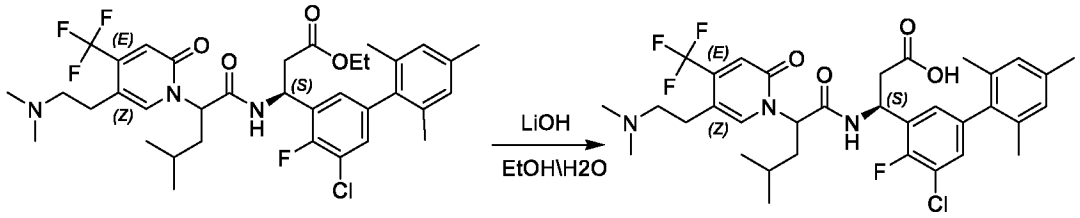
3–30. Получение (3*S*)-3-(5-хлор-4-фтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения AI-P1 и AI-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(5-хлор-4-фтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (120 мг, 0,34 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(5-хлор-4-фтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (145 мг, 0,40 ммоль), TCFH (142 мг, 0,51 ммоль), NMI (139,4 мг, 1,7 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(5-хлор-4-фтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде красного масла (175 мг). Выход 74% (ESI 694,2 (M+H)$^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(5-Хлор-4-фтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



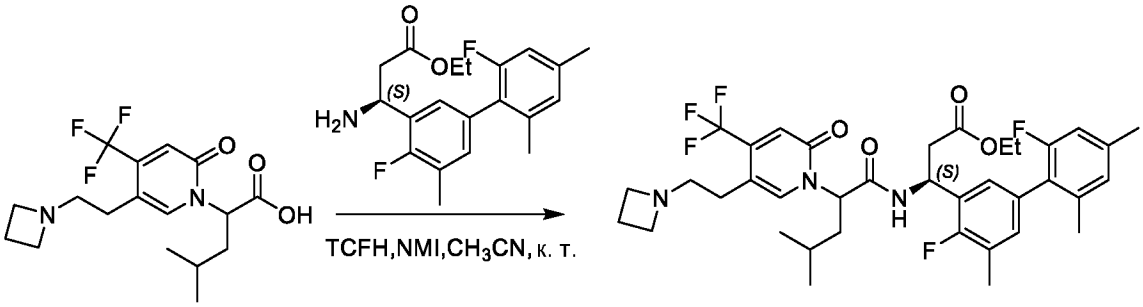
Этил-(3*S*)-3-(5-хлор-4-фтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (175 мг, 0,25 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (52,5 мг, 1,25 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AI-P1** (29 мг) и **AI-P2** (23 мг) в виде белых твердых веществ.

AI-P1 ESI 666,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,08 – 7,06 (m, 1H), 7,01 – 6,98 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,70 – 5,65 (m, 1H), 5,56 – 5,62 (m, 1H), 3,17 – 2,89 (m, 4H), 2,82 – 2,63 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,08 – 1,91 (m, 5H), 1,76 (s, 3H), 1,52 – 1,38 (m, 1H), 1,03 – 0,83 (m, 6H).

AI-P2 ESI 666,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,16 – 7,13 (m, 1H), 7,08 – 67,05 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,77 – 5,54 (m, 2H), 3,28 – 3,17 (m, 2H), 3,02 – 2,98 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,71 – 2,47 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,11 – 1,87 (m, 7H), 1,83 – 1,64 (m, 1H), 1,46 – 1,23 (m, 1H), 1,06 – 0,62 (m, 6H).

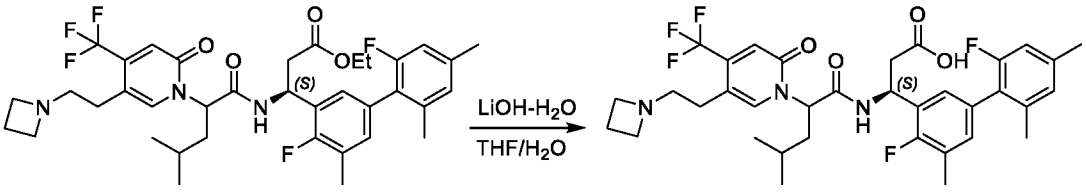
3–31. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2',4-дифтор-4',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения AJ-P1 и AJ-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2',4-дифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,42 ммоль), этил-(S)-3-амино-3-(2',4-дифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (145 мг, 0,42 ммоль), TCFH (141 мг, 0,50 ммоль) и NMI (104 мг, 1,26 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 4: 1) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2',4-дифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (130 мг). Выход 45% (ESI 690,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2',4-дифтор-4',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



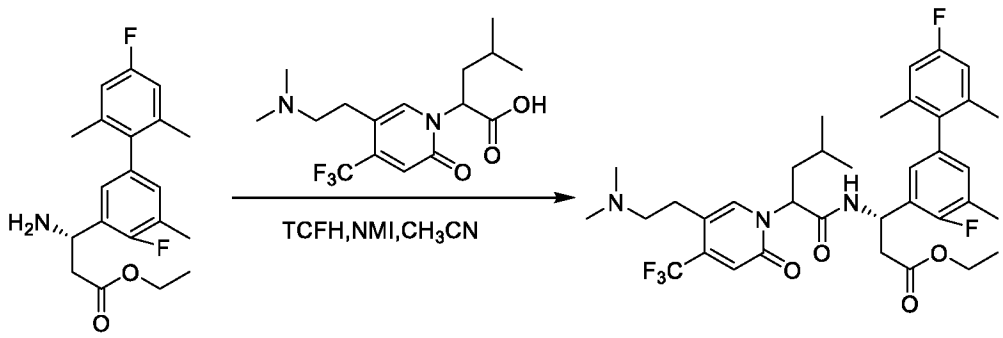
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2',4-дифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (130 мг, 0,19 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (40 мг, 0,95 ммоль) в THF (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AJ-P1** (30,0 мг) и **AJ-P2** (29,7 мг) в виде белых твердых веществ.

AJ-P1 ESI 662,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,99 (t, *J* = 6,3 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,79 (t, *J* = 4,9 Гц, 2H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,6 Гц, 1H), 4,00 – 3,96 (m, 4H), 3,30 – 3,25 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,72 – 2,70 (m, 2H), 2,44 – 2,37 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,45 – 1,40 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,1 Гц, 6H).

AJ-P2 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,82 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 5,78 – 5,74 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,44 – 3,38 (m, 1H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,84 – 2,76 (m, 1H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 3H), 2,35 – 2,33 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,02 – 1,94 (m, 1H), 1,71 – 1,64 (m, 1H), 1,44 – 1,30 (m, 2H), 0,91 – 0,88 (m, 6H).

3–32. Получение (3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения AK-P1 и AK-P2)

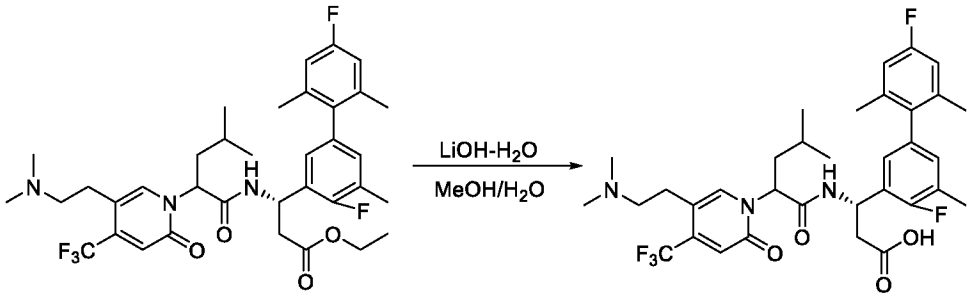
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (150 мг, 0,43 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (180 мг, 0,51 ммоль), TCFH (240 мг, 0,86 ммоль) и NMI (106 мг, 1,29 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-

[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (120 мг). Выход 41% (ESI 678,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



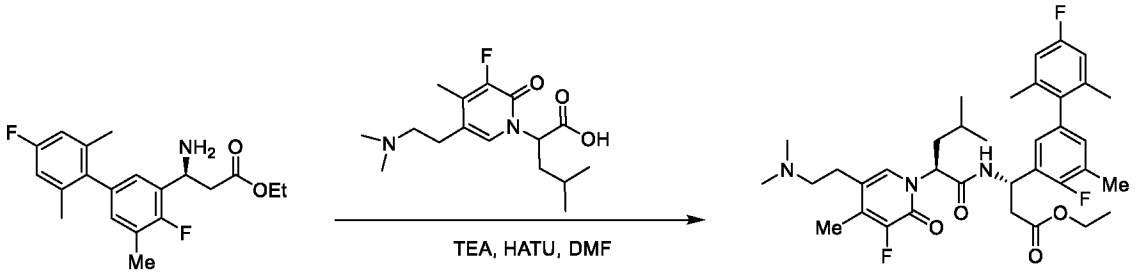
Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (100 мг, 0,14 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (18 мг, 0,44 ммоль) в MeOH (2 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AK-P1** (36 мг) и **AK-P2** (32 мг) в виде белых твердых веществ.

AK-P1 ESI 650,3$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 6,88 – 6,74 (m, 5H), 5,69 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,58 – 5,54 (m, 1H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 3,02 – 2,95 (m, 2H), 2,84 – 2,67 (m, 8H), 2,30 (t, *J* = 8,2 Гц, 3H), 2,03 – 1,94 (m, 5H), 1,80 (d, *J* = 9,4 Гц, 3H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 6H).

AK-P2 ESI 650,2$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 5H), 5,71 – 5,62 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,00 – 2,97 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,67 – 2,57 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 7H), 1,79 – 1,74 (m, 1H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 0,90 – 0,87 (m, 6H).

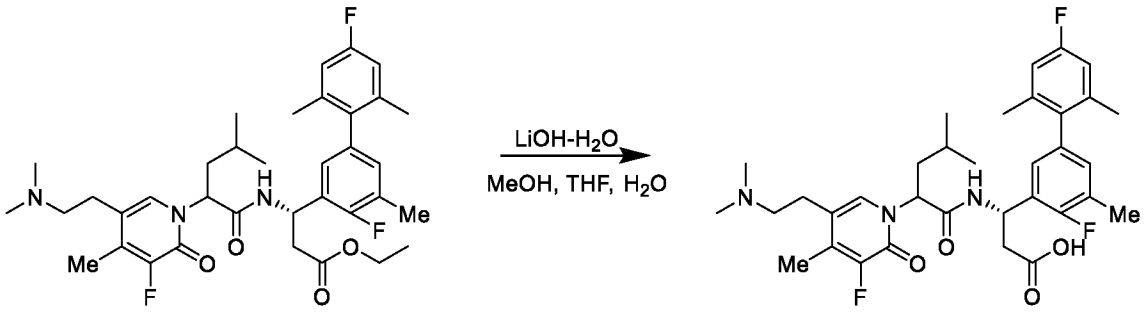
3–33. Получение (3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения AL-P1 и AL-P2)

Стадия 1. Этил-(S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



В раствор 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (1 г, 3,20 ммоль) и HATU (2,434 г, 6,40 ммоль) в DMF (16,01 мл) при комнатной температуре добавляли TEA (0,892 мл, 6,40 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут в раствор добавляли этил-(S)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (1,668 г, 4,80 ммоль) в 5,0 мл DMF. Реакционную смесь разбавляли с помощью 200 мл воды и 10 мл солевого раствора. Смесь промывали (EtOAc; 200 мл X 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO4, концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM:MeOH 10:1) с получением этил-(S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата (1,76 г, выход 86%) в виде розоватого масла. (ESI 642 $(M+H)^+$)

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота

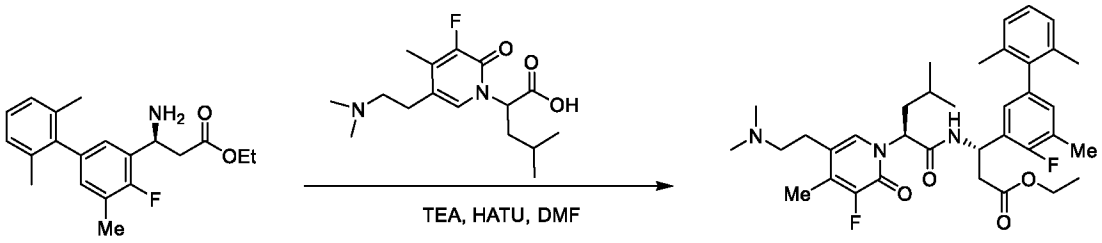


Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (1,65 г, 2,6 ммоль, 1,0 *экв.*) обрабатывали с помощью моногидрата LiOH (391 мг, 9,3 ммоль, 4,0 *экв.*) в метаноле (5 мл), THF (5 мл) и H_2O (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. водного раствора HCl, концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A с получением диастереомерных продуктов **AL-P1** (383 мг) и **AL-P2** (239 мг) в виде белых твердых веществ.

AL-P1 ESI 614,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,48 (s, 1H), 6,86 – 6,81 (m, 4H), 5,66 – 5,60 (m, 1H), 5,50 – 5,47 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 2,93 – 2,89 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,72 – 2,61 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,25 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H), 2,00 – 1,93 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 0,95 – 0,90 (m, 6H).

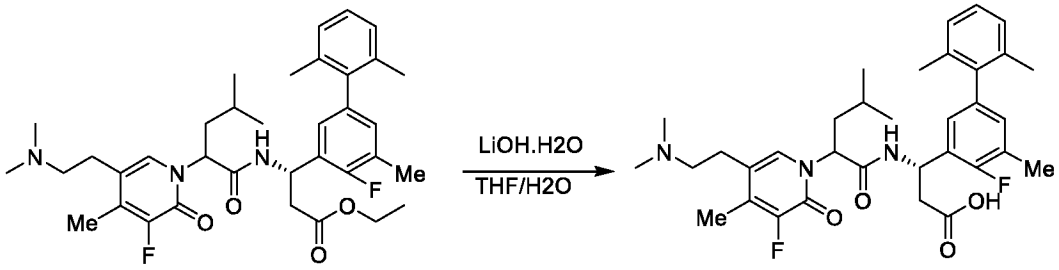
AL-P2 ESI 614,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 6,88 (dd, *J* = 24,6, 8,2 Гц, 4H), 5,66 – 5,57 (m, 2H), 3,27 – 3,13 (m, 2H), 2,97 – 2,93 (m, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,62 – 2,57 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,25 (d, *J* = 2,7 Гц, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 7H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

3–34. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения AM-P1 и AM-P2)



В раствор 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (1 г, 3,20 ммоль) и HATU (2,434 г, 6,40 ммоль) в DMF (16,01 мл) при комнатной температуре добавляли TEA (0,892 мл, 6,40 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут в раствор добавляли этил-(S)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (1,668 г, 4,80 ммоль) в 5,0 мл DMF. Реакционную смесь разбавляли с помощью 200 мл воды и 10 мл солевого раствора. Смесь промывали (EtOAc; 200 мл X 3). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO4, концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (DCM:MeOH 10:1) с получением этил-(S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата (1,76 г, выход 86%) в виде розоватого масла. (ESI 642 $(M+H)^+$)

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (1,2 г, 1,93 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (162 мг, 3,85 ммоль) в THF (12 мл) и H_2O (2 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AM-P1** (482 мг) и **AM-P2** (237 мг) в виде белых твердых веществ.

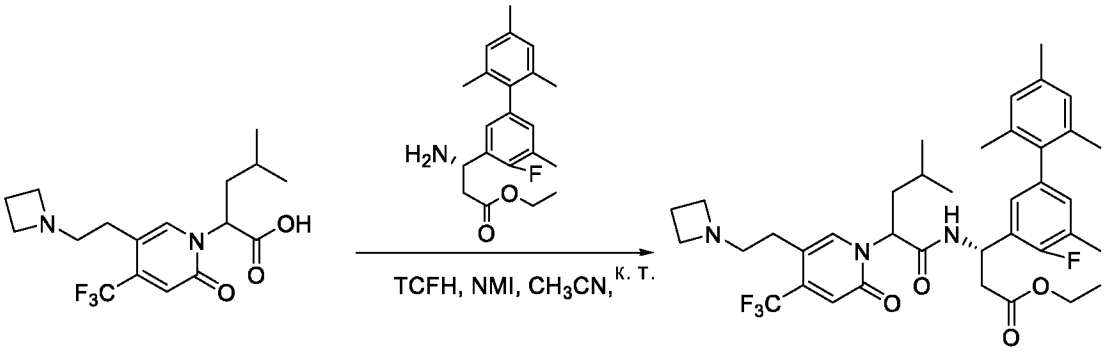
AM-P1 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,47 (s, 1H), 7,16 – 7,01 (m, 3H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 5,68 – 5,64 (m, 1H), 5,51 – 5,48 (m, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 2H),

2,92 – 2,88 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,72 – 2,44 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (d, *J* = 2,6 Гц, 3H), 1,99 – 1,94 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,42 – 1,38 (m, 1H), 0,94 – 0,90 (m, 6H).

AM-P2 ESI 596,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,39 (s, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 3H), 6,93 – 6,90 (m, 2H), 5,67 – 5,60 (m, 2H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 3,22 – 3,16 (m, 1H), 2,96 – 2,92 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,63 – 2,58 (m, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,24 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 7H), 1,78 – 1,71 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

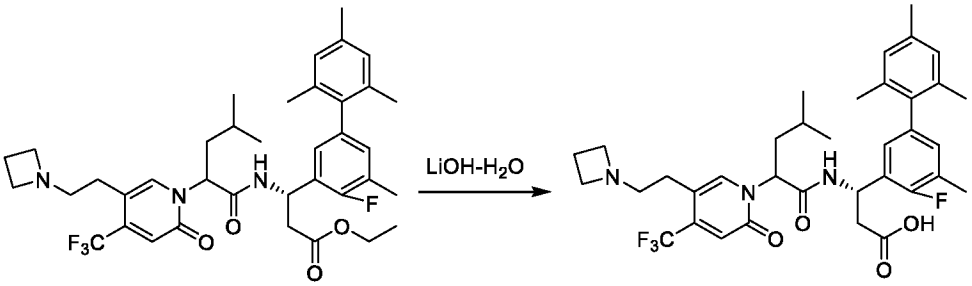
3–35. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения AN-P1 и AN-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,41 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (141 мг, 0,41 ммоль), TCFH (230 мг, 0,82 ммоль), NMI (135 мг, 1,64 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого масла (90 мг). Выход 32% (ESI 686,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



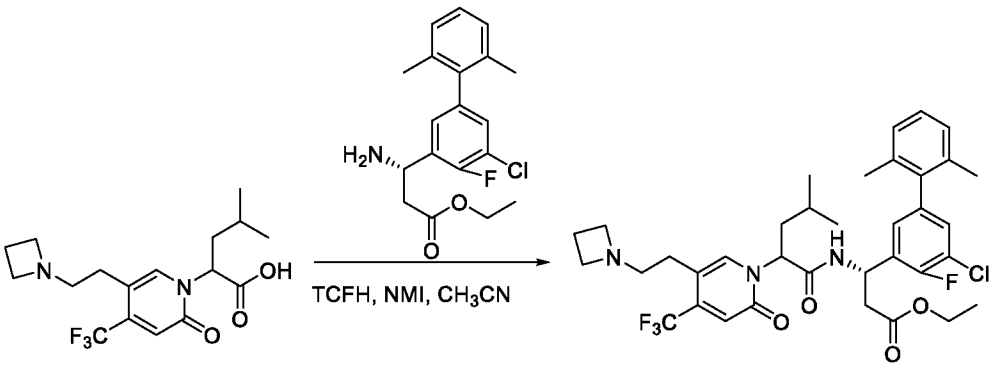
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (90 мг, 0,14 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (24 мг, 0,56 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AN-P1** (22 мг) и **AN-P2** (22 мг) в виде белых твердых веществ.

AN-P1 ESI 658,3$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,96 – 6,83 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 5,73 – 5,50 (m, 2H), 4,03 (s, 4H), 3,15 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,77 – 2,62 (m, 2H), 2,51 – 2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,09 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,49 – 1,30 (m, 1H), 1,04 – 0,83 (m, 6H).

AN-P2 ESI 658,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,5 Гц, 5H), 5,84 – 5,72 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,14 (s, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,0 Гц, 2H), 2,87 – 2,59 (m, 2H), 2,56 – 2,41 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 6H), 2,05 – 1,88 (m, 7H), 1,72 – 1,59 (m, 1H), 1,47 – 1,34 (m, 1H), 0,96 – 0,82 (m, 6H).

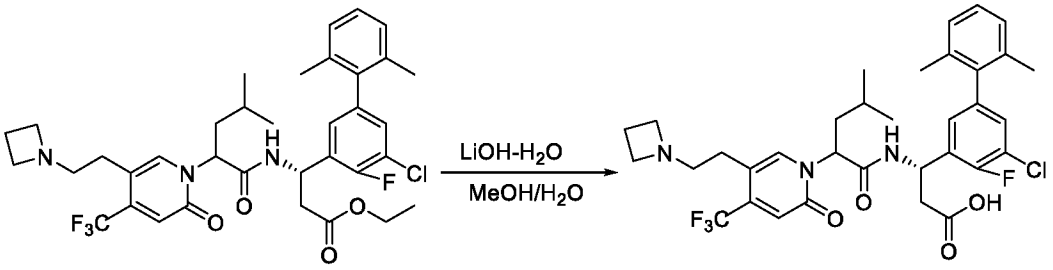
3–36. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения AO-P1 и AO-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,42 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (154 мг, 0,42 ммоль), TCFH (180 мг, 0,63 ммоль) и NMI (100 мг, 1,26 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (150 мг). Выход 52,8% (ESI 692,0 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (150 мг, 0,22 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (95,5 мг, 2,3 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (4 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с

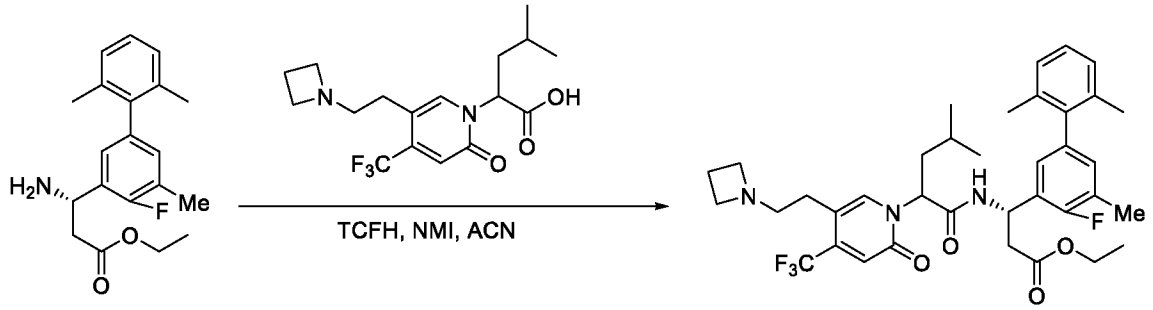
получением диастереомерных продуктов **AO-P1** (29 мг) и **AO-P2** (34 мг) в виде белых твердых веществ.

AO-P1 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,11 – 6,90 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 5,60 – 5,40 (m, 2H), 3,91 (t, *J* = 8,2 Гц, 4H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,67 – 2,55 (m, 2H), 2,41 – 2,25 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 5H), 1,77 (s, 3H), 1,36 – 1,24 (m, 1H), 0,88 – 0,77 (m, 6H).

AO-P2 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,26 – 7,07 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,86 – 5,74 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,14 (t, *J* = 7,9 Гц, 4H), 3,49 – 3,36 (m, 2H), 3,01 – 2,74 (m, 2H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,59 – 2,43 (m, 3H), 2,12 – 1,91 (m, 7H), 1,77 – 1,58 (m, 1H), 1,49 – 1,32 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

3–37. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения AP-P1 и AP-P2)

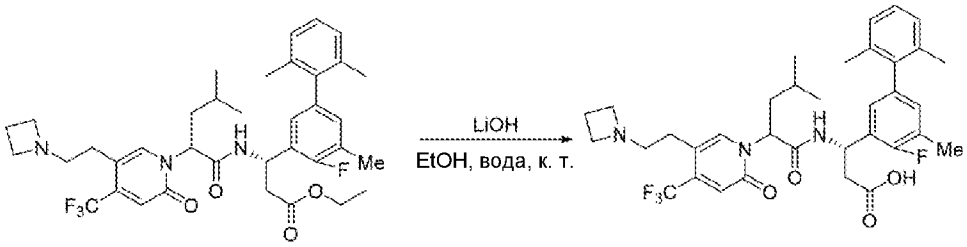
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (262 мг, 0,73 ммоль, 1,20 *экв.*), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (200 мг, 0,61 ммоль, 1,00 *экв.*), NMI (0,5 мл) и TCFH (255 мг, 0,91 ммоль, 1,50 *экв.*) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-

фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (300 мг). Выход 73,5% (ESI 672,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



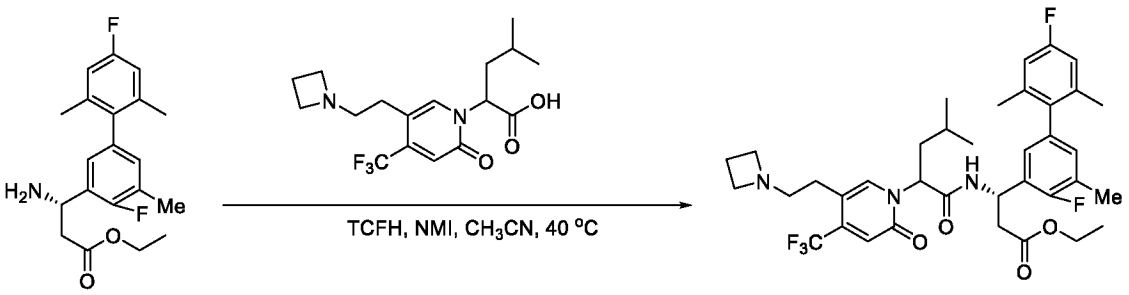
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (300 мг, 0,45 ммоль, 1,00 *экв.*) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (100 мг, 2,38 ммоль, 5,00 *экв.*) в MeOH (5 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением **AP-P1** (30 мг) и **AP-P2** (50 мг) в виде белых твердых веществ.

AP-P1 ESI 644,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,17 – 7,02 (m, 3H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,71– 5,56 (m, 2H), 4,13 – 3,94 (m, 4H), 3,33 – 3,29 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,31 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,07 – 1,92 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,45 – 1,39 (m, 1H), 0,99 – 0,84 (m, 6H).

AP-P2 ESI 644,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,12 – 7,08 (m, 3H), 6,97 – 6,91(m, 3H), 5,79 – 5,76 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,14 (t, *J* = 7,5 Гц, 4H), 3,53 – 3,34 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 15,6 Гц, 1H), 2,88 – 2,71 (m, 1H), 2,68 – 2,63 (m, 1H), 2,54 – 2,44 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,02 – 1,96 (m, 7H), 1,75 – 1,54 (m, 1H), 1,45 – 1,39 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H).

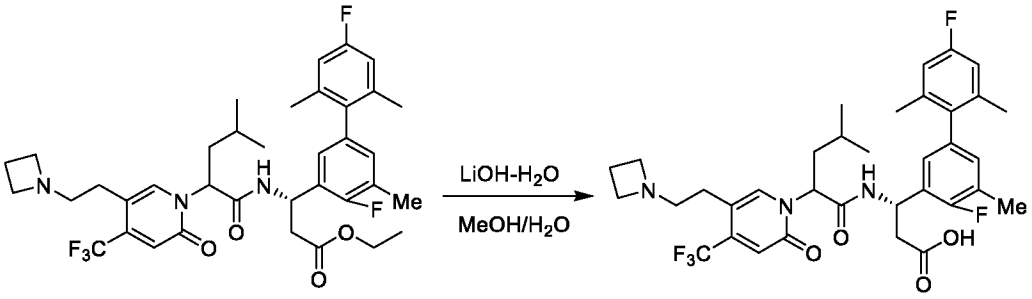
3–38. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения AQ-P1 и AQ-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (165 мг, 0,46 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (160 мг, 0,46 ммоль), TCFH (193 мг, 0,69 ммоль) и NMI (188 мг, 2,3 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (200 мг). Выход 62% (ESI 690,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (200 мг, 0,29 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (42 мг, 1

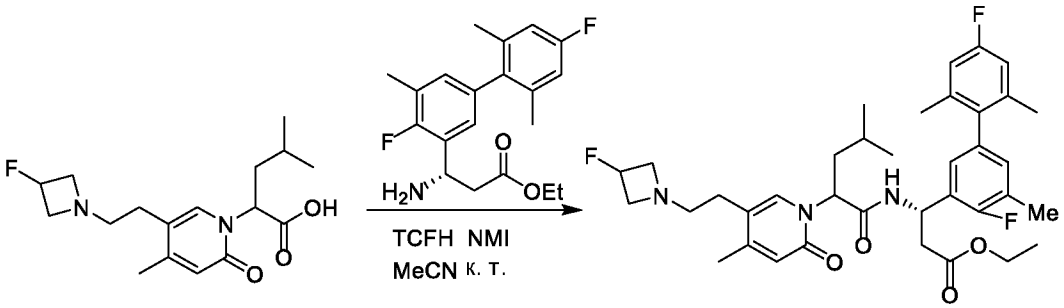
ммоль) в MeOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **AQ-P1** (54 мг) и **AQ-1-P2** (53 мг) в виде белых твердых веществ.

AQ-P1 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,94 – 6,74 (m, 5H), 5,72 – 5,55 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,33 – 3,25 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,77 – 2,64 (m, 2H), 2,55 – 2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,53 – 1,34 (m, 1H), 1,01 – 0,86 (m, 6H).

AQ-P2 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,14 (s, 4H), 3,52 – 3,36 (m, 2H), 2,97 – 2,43 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,06 – 1,93 (m, 7H), 1,77 – 1,63 (m, 1H), 1,49 – 1,29 (m, 1H), 0,96 – 0,84 (m, 6H).

3–39. Получение (3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения AR-P1 и AR-P2)

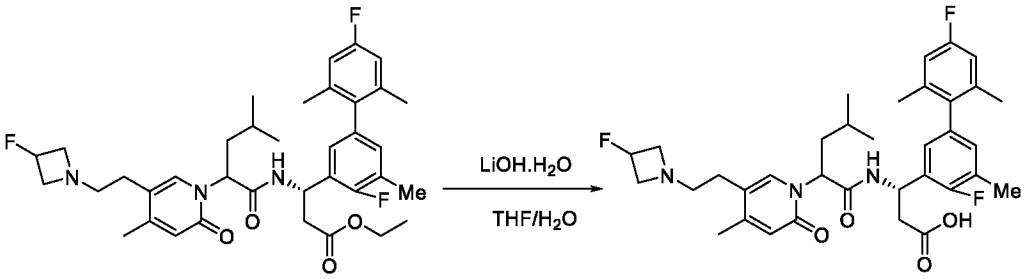
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (112 мг, 0,34 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (100 мг, 0,29 ммоль), TCFH (120 мг, 0,43 ммоль) и NMI (71 мг, 0,87 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ

NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (150 мг). Выход 79,7% (ESI 654,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



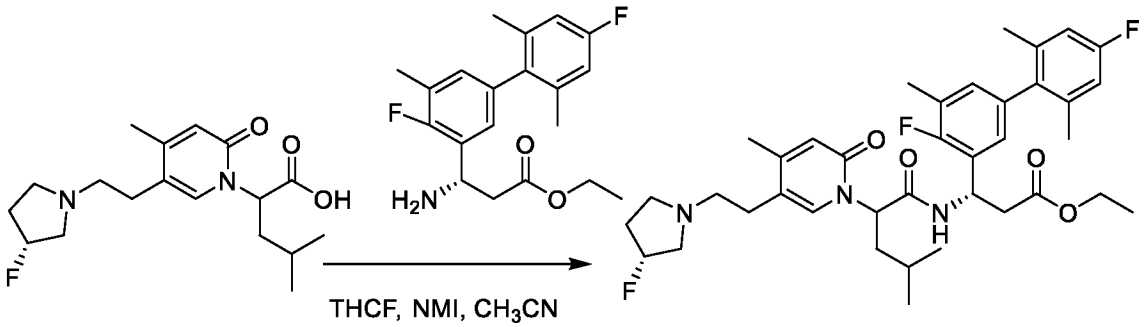
Этил-этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (150 мг, 0,23 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (100 мг, 2,3 ммоль) в THF (3 мл) и H_2O (3 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **AR-P1** (43 мг) и **AR-P2** (36 мг) в виде белых твердых веществ.

AR-P1 ESI 626,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 6,92 – 6,68 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 5,74 – 5,52 (m, 2H), 5,30 – 5,12 (m, 1H), 4,15 – 3,90 (m, 2H), 3,75 – 3,57 (m, 2H), 3,05 – 3,00 (m, 2H), 2,85 – 2,62 (m, 3H), 2,32 – 2,27 (m, 4H), 2,22 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,96 – 1,92 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 0,96 – 0,91 (m, 6H).

AR-P2 ESI 626,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,33 (s, 1H), 6,87 – 6,81 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 5,62 – 5,43 (m, 2H), 5,34 – 5,08 (m, 1H), 4,37 – 4,12 (m, 2H), 4,00 – 3,76 (m, 2H), 3,19 – 3,11 (m, 2H), 2,79 – 2,67 (m, 1H), 2,62 – 2,36 (m, 3H), 2,20 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,89 (s, 6H), 1,85 – 1,75 (m, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 0,82 – 0,72 (m, 6H).

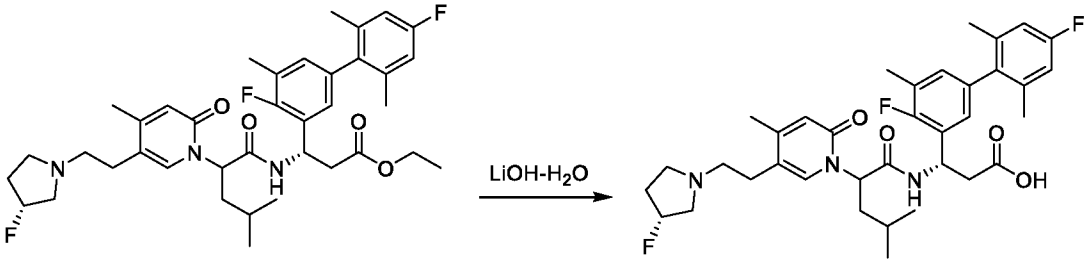
3–40. Получение (3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения AS-P1 и AS-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (120 мг, 0,36 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (123 мг, 0,36 ммоль), TCFH (114 мг, 0,41 ммоль) и NMI (84 мг, 1,02 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 4:1) с получением (3*S*)-этил-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде белого твердого вещества (120 мг). Выход 51% (ESI 668,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



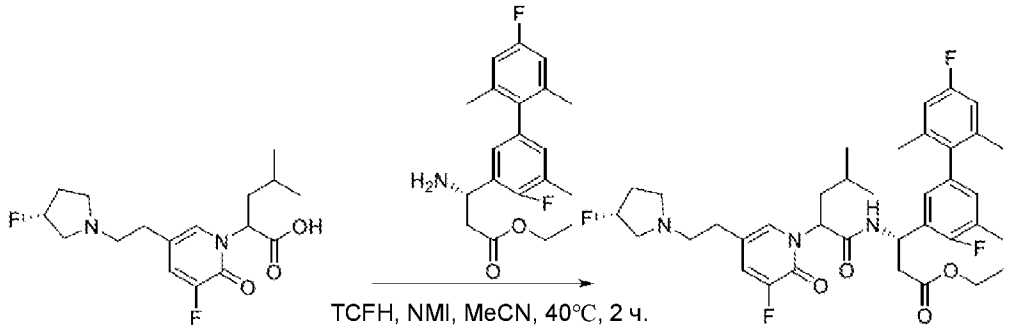
(3*S*)-Этил-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (120 мг, 0,18 ммоль)) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (32 мг, 0,75 ммоль) в THF (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **AS-P1** (28,0 мг) и **AS-P2** (43,0 мг) в виде белых твердых веществ.

AS-P1 ESI 640,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 6,84 – 6,79 (m, 4H), 6,26 (s, 1H), 5,65 – 5,60 (m, 1H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 5,35 – 5,52 (m, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 3,32 – 2,66 (m, 9H), 2,39 – 2,11 (m, 8H), 1,98 – 1,92 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,46-1,39 (m, 1H), 0,96 – 0,91 (m, 6H).

AS-P2 ESI 640,3 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,90 – 6,82 (m, 4H), 6,42 (s, 1H), 5,64 -5,58 (m, 2H), 5,40 – 5,24 (m, 1H), 3,51 – 3,37 (m, 3H), 3,32 – 3,10 (m, 3H), 2,92 – 2,76 (m, 2H), 2,68 – 2,55 (m, 2H), 2,40 – 2,21 (m, 8H), 2,05 – 1,88 (m, 7H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 0,96 – 0,87 (m, 6H).

3–41. Получение (3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения AT-P1 и AT-P2)

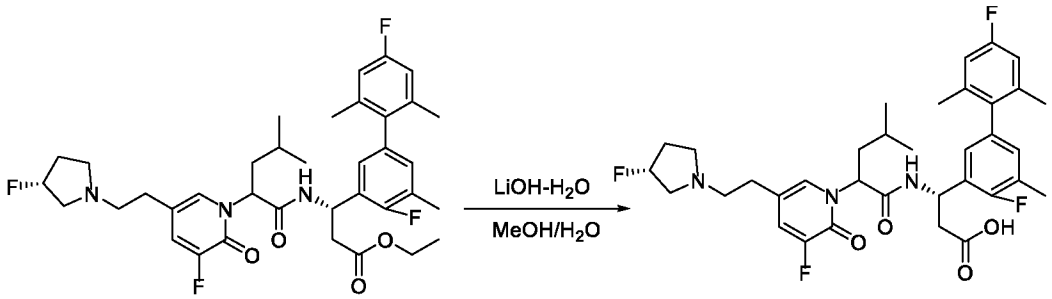
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (120 мг, 0,35 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-

2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (140 мг, 0,42 ммоль), TCFH (117 мг, 0,42 ммоль) и NMI (86 мг, 1,05 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (150 мг). Выход 63,8% (ESI 672,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (150 мг, 0,22 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (94 мг, 2,2 ммоль) в MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **AT-P1** (28 мг) и **AT-P2** (37 мг) в виде белых твердых веществ.

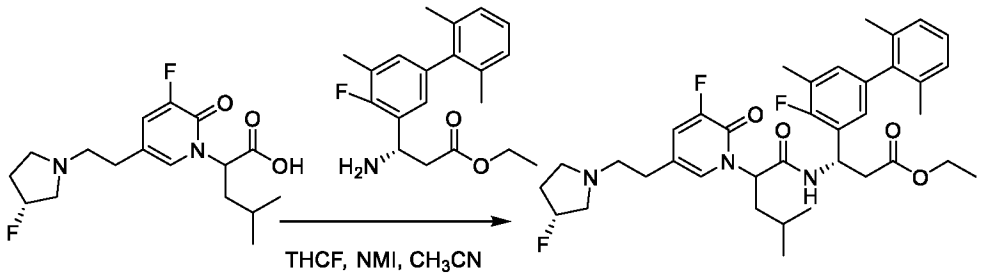
AT-P1 ESI 644,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,37 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 4H), 5,74 – 5,62 (m, 1H), 5,57 – 5,46 (m, 1H), 5,27 (d, *J* = 53,4 Гц, 1H), 3,29 – 2,96 (m, 6H), 2,84 – 2,56 (m, 4H), 2,40 – 2,10 (m, 5H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,49 – 1,38 (m, 1H), 1,03 – 0,89 (m, 6H).

AT-P2 ESI 644,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 6,97 – 6,76 (m, 4H), 5,67 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,62 – 5,52 (m, 1H), 5,33 (d, *J* =

55,0 Гц, 1H), 3,69 – 3,34 (m, 6H), 2,92 – 2,77 (m, 2H), 2,65 – 2,43 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 17,3 Гц, 5H), 2,10 – 1,89 (m, 7H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H), 0,95 – 0,86 (m, 6H).

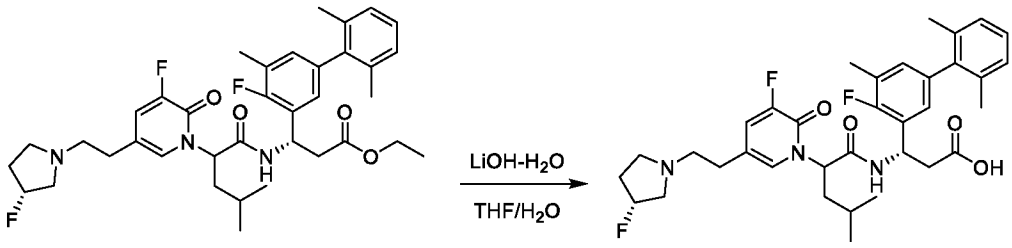
3–42. Получение (3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения AU-P1 и AU-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,44 ммоль), этил-(S)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (144 мг, 0,44 ммоль), TCFH (148 мг, 0,53 ммоль), NMI (108 мг, 1,32 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. LCMS демонстрировала завершение реакции. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/120 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: CH3CN, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде бесцветного масла (130 мг). Выход 45% (ESI 654,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4-Фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



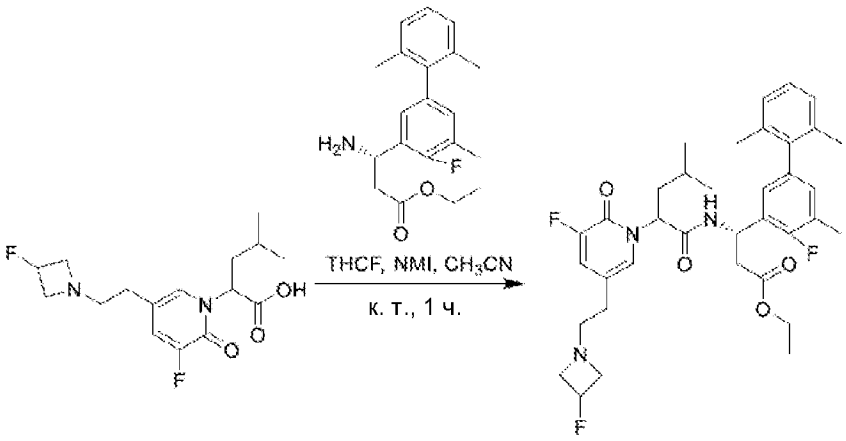
Этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (130 мг, 0,20 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (83 мг, 2,0 ммоль) в THF (2 мл) и H_2O (1 мл) при 35 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AU-P1** (33 мг) и **AU-P2** (53 мг) в виде белых твердых веществ.

AU-P1 ESI 626,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 1H), 7,15 – 7,06 (m, 3H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 5,73 – 5,68 (m, 1H), 5,53 – 5,50 (m, 1H), 5,35 – 5,19 (m, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,30 – 3,08 (m, 5H), 2,80 – 2,65 (m, 4H), 2,37 – 2,18 (m, 5H), 1,98 – 1,95 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 097 – 0,93 (m, 6H).

AU-P2 ESI 626,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 – 7,38 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 3H), 6,93 – 6,90 (m, 2H), 5,70 – 5,66 (m, 1H), 5,61 – 5,58 (m, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 3,65 – 3,37 (m, 5H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 2,91 – 2,79 (m, 2H), 2,64 – 2,48 (m, 2H), 2,39 – 2,25 (m, 5H), 2,00 – 1,94 (m, 7H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

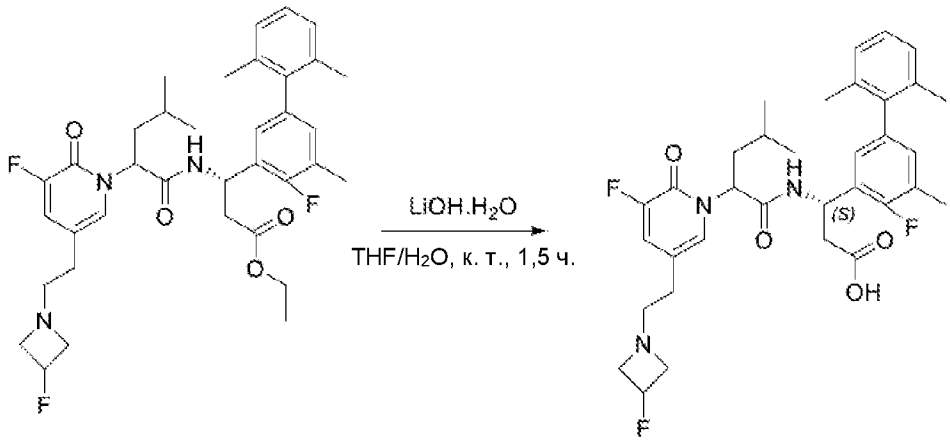
3–43. Получение (3*S*)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения AV-P1 и AV-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (142 мг, 0,43 ммоль), 2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (120 мг, 0,36 ммоль), TCHF (151 мг, 0,54 ммоль) и NMI (147,6 мг, 1,8 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого твердого вещества (110 мг). Выход 48% (ESI 640,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4-Фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат

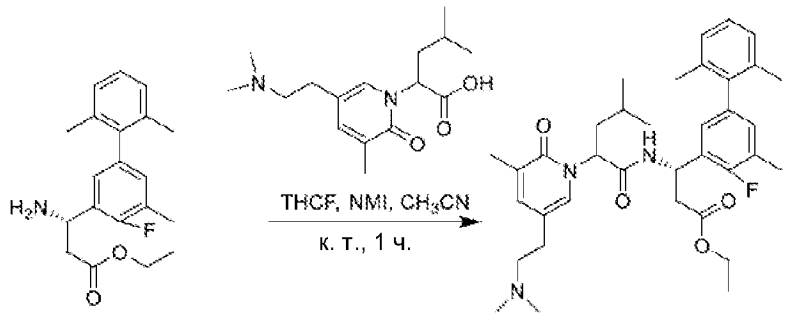
(110 мг, 0,17 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (36 мг, 0,86 ммоль) в THF (20 мл) и воде (8 мл) при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC B с получением диастереомерного продукта **AV-P1** (40 мг) и **AV-P2** (39 мг) в виде белых твердых веществ.

AV-P1 ESI 612,3 $(M+H)^+$.^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,76 (s, 0,18H, FA), 7,50 – 7,27 (m, 2H), 7,23 – 7,02 (m, 3H), 6,96 – 6,75 (m, 2H), 5,69 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,50 (t, *J* = 6,1 Гц, 1H), 5,20 (d, *J* = 57,4 Гц, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,75 – 3,53 (m, 2H), 3,21 – 3,05 (m, 2H), 2,85 – 2,52 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,82 (m, 8H), 1,56 – 1,32 (m, 1H), 1,06 – 0,83 (m, 6H).

AV-P2 ESI 612,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,36 (s, 0,27H, FA), 7,51 – 7,29 (m, 2H), 7,09 (t, *J* = 7,6 Гц, 3H), 6,94 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 5,80 – 5,58 (m, 2H), 5,57 – 5,18 (m, 1H), 4,54 – 4,21 (m, 2H), 4,16 – 3,93 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,5 Гц, 2H), 2,83 – 2,48 (m, 4H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,00 (s, 7H), 1,88 – 1,66 (m, 1H), 1,54 – 1,26 (m, 1H), 1,23 – 0,69 (m, 6H).

3–44. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения AW-P1 и AW-P2)

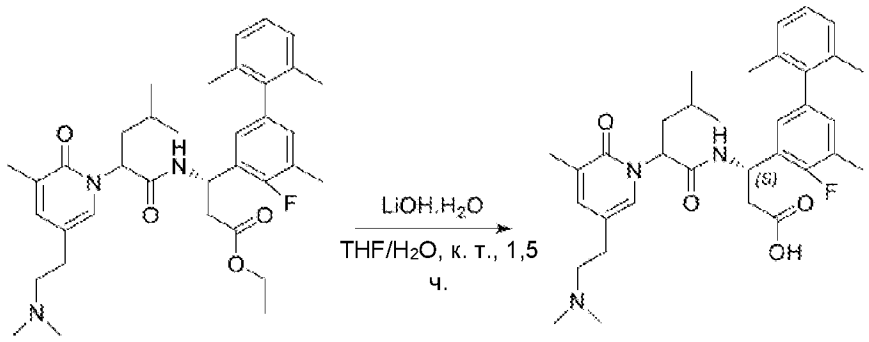
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (130,0 мг, 0,44 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (145,0 мг, 0,44 ммоль), TCHF (131

мг, 0,47 ммоль) и NMI (96,0 мг, 1,17 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (130 мг). Выход 48,6% (ESI 606,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (130,0 мг, 0,21 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (46,0 мг, 1,0 ммоль) в THF (6 мл) и воде (3 мл) при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AW-P1** (30,3 мг) и **AW-P2** (46,0 мг) в виде белых твердых веществ.

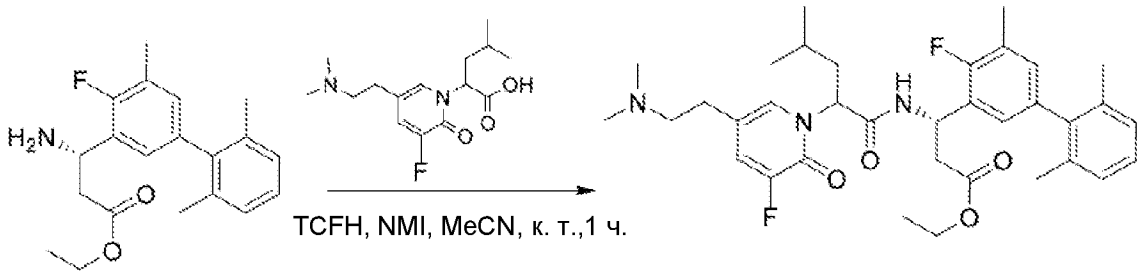
AW-P1 ESI 578,3 $(M+H)^+$.^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 3H), 6,88 – 6,86 (m, 1H), 6,74 – 6,71 (m, 1H), 5,57 – 5,54 (m, 1H), 5,36 (t, *J* = 5,0 Гц, 1H), 3,38 – 3,5 (m, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 1H), 2,83 – 2,77 (m, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,53 – 2,47 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,98 – 1,93 (m, 8H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,95 – 0,89 (m, 6H).

AW-P2 ESI 578,3 $(M+H)^+$.^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,17 – 7,02 (m, 3H), 6,89 – 6,87 (m, 1H), 6,81 – 6,79 (m, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,55 –

5,51 (m, 1H), 3,45 – 3,38 (m, 1H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 2,97 – 2,72 (m, 8H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,45 – 2,39 (m, 1H), 2,31 (d, *J* = 1,8 Гц, 3H), 2,06 – 1,80 (m, 11H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 0,94 – 0,88 (m, 6H).

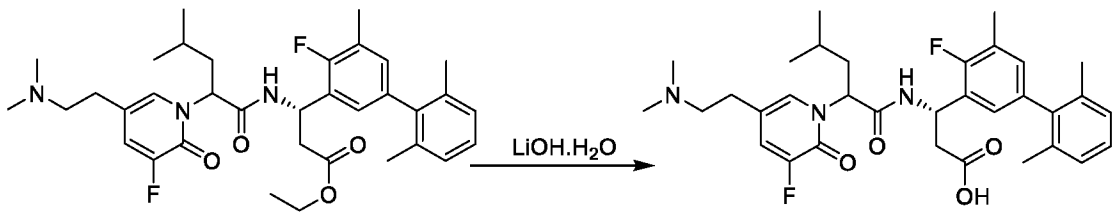
3–45. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения AX-P1 и AX-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (109 мг, 0,36 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,36 ммоль), TCFH (114 мг, 0,41 ммоль) и NMI (84 мг, 1,02 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 4:1) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (130 мг). Выход 59% (ESI 610,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



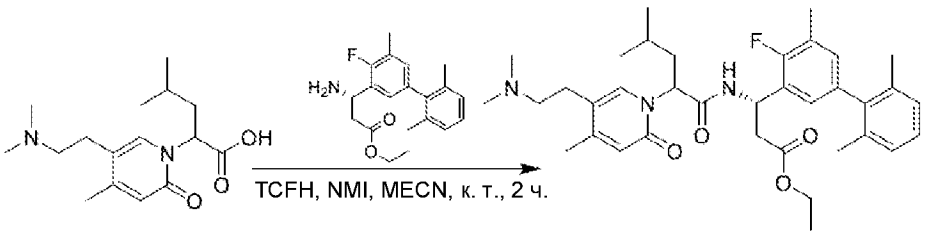
(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат (130 мг, 0,21 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (32 мг, 0,75 ммоль) в THF (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AX-P1** (32,0 мг) и **AX-P2** (35,0 мг) в виде белых твердых веществ.

AX-P1 ESI 582,1 $(M+H)^+$.^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,78 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,43 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 3,18 – 3,13 (m, 1H), 3,03 – 2,99 (m, 1H), 2,81 – 2,77 (m, 2H), 2,68 – 2,53 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,00 – 1,94 (m, 5H), 1,92 (s, 3H), 1,45 – 1,39 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 6H).

AX-P2 ESI 582,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,43 – 7,40 (m, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 5,66 – 5,58 (m, 2H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 2,99 – 2,91 (m, 1H), 2,85 – 2,81 (m, 7H), 2,61 – 2,55 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,8 Гц, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 7H), 1,85 – 1,77 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

3–46. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения AZ-P1 и AZ-P2)

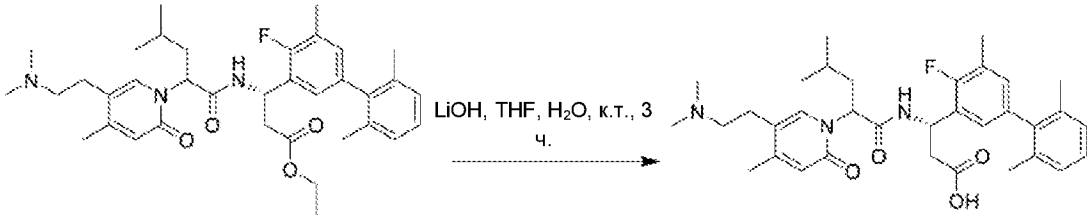
Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,34 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-

триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (112 мг, 0,34 ммоль), TCFH (115 мг, 0,41 ммоль), NMI (84 мг, 1,02 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 4:1) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (90 мг). Выход 44% (ESI 606,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (90 мг, 0,15 ммоль)) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (32 мг, 0,75 ммоль) в THF (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **AZ-P1** (30,0 мг) и **AZ-P2** (26,0 мг) в виде белых твердых веществ.

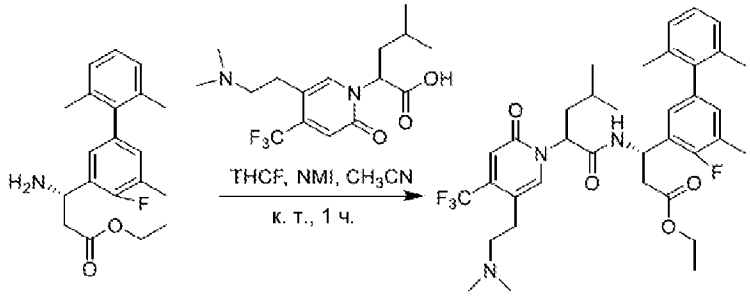
AZ-P1 ESI 578,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 6,86 – 6,81 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,59 – 5,55 (m, 1H), 5,49 – 5,46 (m, 1H), 3,25 – 3,16 (m, 1H), 3,13 – 3,108 (m, 1H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,59 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,99 – 1,94 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 6H).

AZ-P2 ESI 578,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,15 – 7,07 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,65 – 5,56 (m, 2H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,22 – 3,15 (m, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,63 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 1H),

2,32 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,03 – 1,91 (m, 7H), 1,80 – 1,72 (m, 1H), 1,42 – 1,32 (m, 1H), 0,90 – 0,88 (m, 6H).

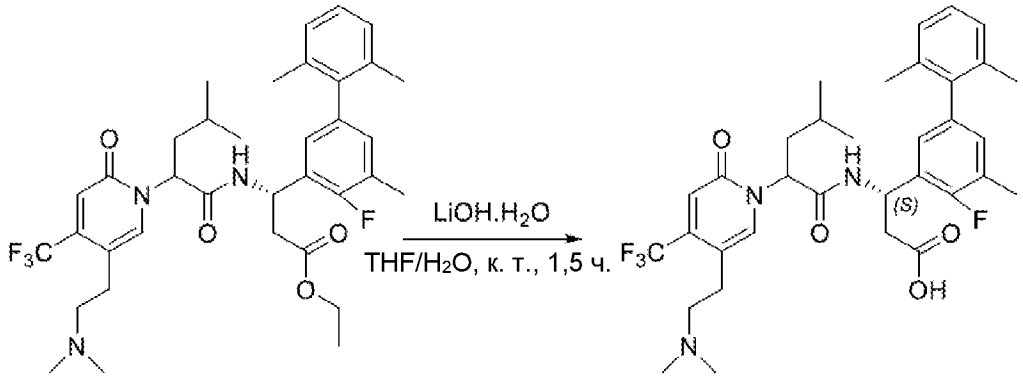
3–47. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения BA-P1 и BA-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (95,0 мг, 0,29 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100,0 мг, 0,29 ммоль), TCHF (97,0 мг, 0,35 ммоль) и NMI (71,0 мг, 0,87 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (100,0 мг). Выход 52,3% (ESI 660,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



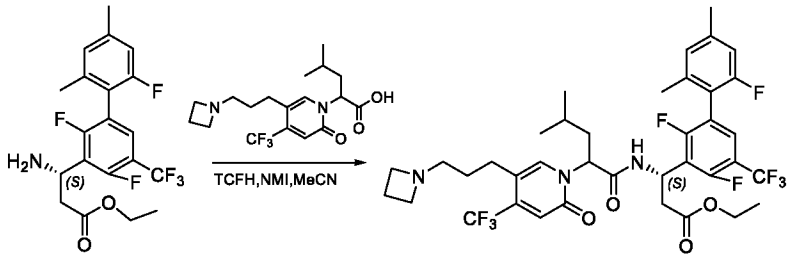
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (100,0 мг, 0,15 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (32,0 мг, 0,75 ммоль) в THF (3 мл) и воде (1 мл) при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **BA-P1** (16,4 мг) и **BA-P2** (12,5 мг) в виде белых твердых веществ.

BA-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,03 – 6,86 (m, 3H), 6,79 – 6,70 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,56 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,48 – 5,38 (m, 1H), 2,98 – 2,92 (m, 2H), 2,83 – 2,78 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,87 (d, *J* = 11,3 Гц, 5H), 1,71 (s, 3H), 1,34 – 1,30 (m, 1H), 0,85 – 0,81 (m, 6H).

BA-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,71 (s, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 3H), 6,82 – 6,77 (m, 3H), 5,60 – 5,57 (m, 1H), 5,49 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,54 – 2,50 (m, 1H), 2,42 – 2,37 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,90 – 1,85 (m, 7H), 1,62 – 1,52 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H), 0,79 – 0,77 (m, 6H).

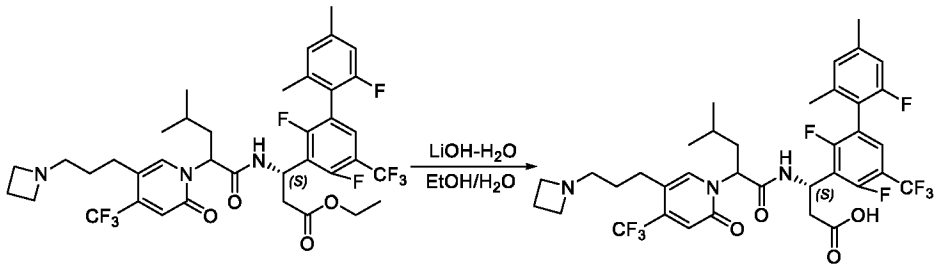
3–48. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения HD-P1 и HD-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль), (3*S*)-этил-3-амино-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,29 ммоль), NMI (71 мг, 0,87 ммоль) и TCFH (98 мг, 0,35 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (110 мг). Выход 52 % (ESI 776,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(3-(Азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



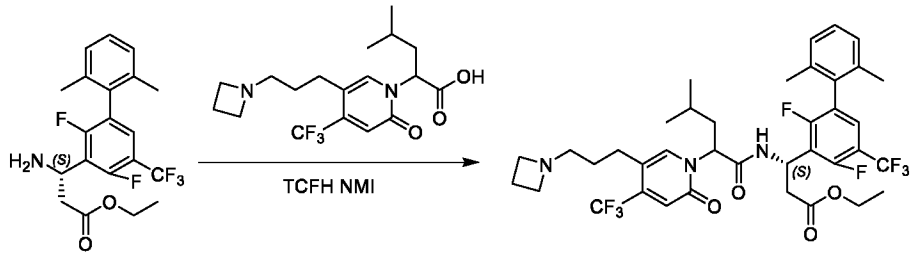
(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (110 мг, 0,14 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (24 мг, 0,56 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **HD-P1** (27 мг) и **HD-P2** (28 мг) в виде белых твердых веществ.

HD-P1 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 – 6,73 (m, 2H), 5,81 – 5,71 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,14 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H), 3,01 – 2,89 (m, 1H), 2,84 – 2,53 (m, 3H), 2,51 – 2,30 (m, 5H), 2,18 – 1,90 (m, 5H), 1,90 – 1,66 (m, 2H), 1,46 – 1,23 (m, 1H), 1,06 – 0,86 (m, 6H).

HD-P2 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 – 6,75 (m, 2H), 5,89 – 5,73 (m, 1H), 5,69 – 5,62 (m, 1H), 4,17 – 3,93 (m, 4H), 3,21 – 3,00 (m, 2H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,75 – 2,56 (m, 3H), 2,51 – 2,30 (m, 5H), 2,10 (d, *J* = 11,8 Гц, 3H), 1,98 – 1,55 (m, 4H), 1,42 – 1,22 (m, 1H), 0,92 – 0,80 (m, 6H).

3–49. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения HE-P1 и HE-P2)

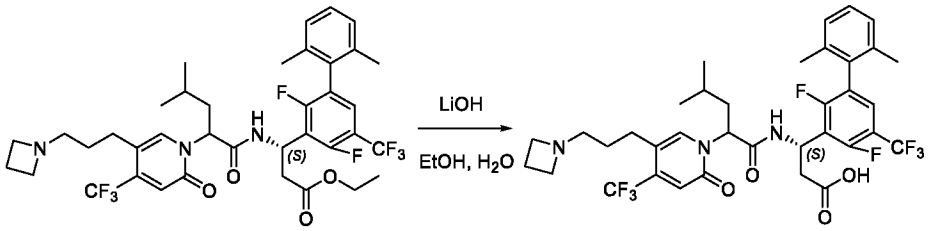
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (116 мг, 0,29 ммоль), 2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,27 ммоль), TCFH (151 мг, 0,54 ммоль) и NMI (110 мг, 1,35 ммоль) в CH_3CN (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-

5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (120 мг). Выход 58,6 % (ESI 758,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(3-(Азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



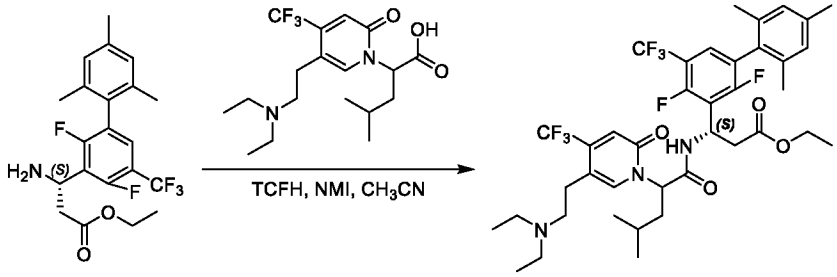
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (120 мг, 0,16 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (13 мг, 0,32 ммоль) в EtOH (2 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (40–65% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **HE-P1** (40 мг) и **HE-P2** (42 мг) в виде желтых твердых веществ.

HE-P1 ESI 730,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,78 – 5,70 (m, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,05 – 2,91 (m, 3H), 2,76 – 2,70 (m, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 2H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 2,09 – 1,91 (m, 6H), 1,90 (s, 3H), 1,77 – 1,69 (m, 1H), 1,36 – 1,30 (m, 1H), 0,99 – 0,85 (m, 6H).

HE-P2 ESI 730,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,85 – 5,79 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,08 (s, 4H), 3,18 – 3,05 (m, 2H), 2,95 – 2,87 (m, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 3H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 5,7 Гц, 6H), 1,95 – 1,78 (m, 3H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,34 – 1,27 (m, 1H), 0,90 – 0,82 (m, 6H).

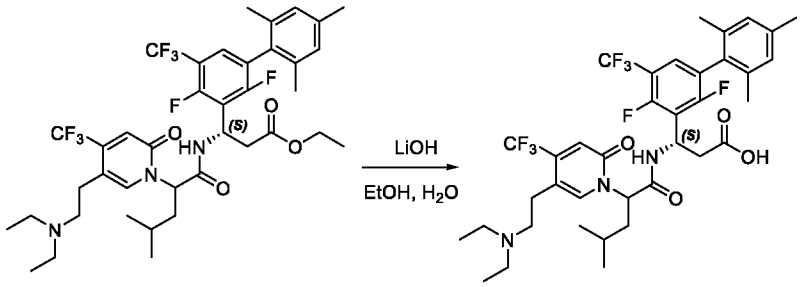
3–50. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диэтиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения HF-P1 и HF-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диэтиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (125 мг, 0,3 ммоль), 2-(5-(2-(диэтиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (120 мг, 0,32 ммоль), TCFH (150 мг, 0,54 ммоль) и NMI (110 мг, 1,35 ммоль) в CH_3CN (2,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) с получением этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(диэтиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (140 мг). Выход 60,3 % (ESI 774,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диэтиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диэтиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (140 мг, 0,18 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-

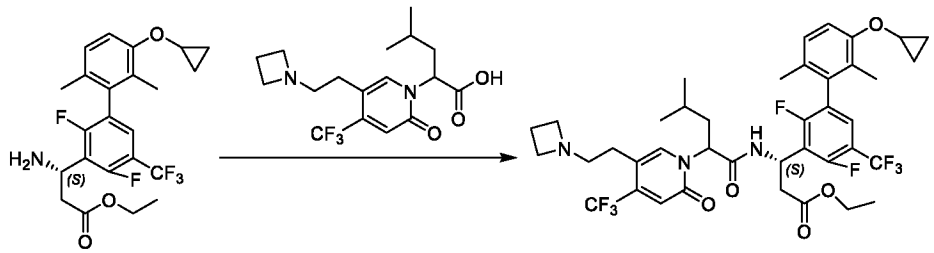
H_2O (23 мг, 0,54 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (35–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **HF-P1** (46 мг) и **HF-P2** (50 мг) в виде белых твердых веществ.

HF-P1 ESI 746,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,94 (d, *J* = 4,0 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,79 – 5,67 (m, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 6H), 3,04 – 2,88 (m, 3H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,06 – 1,91 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,3 Гц, 6H), 0,94 (t, *J* = 6,5 Гц, 6H).

HF-P2 ESI 746,3 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,82 – 5,64 (m, 2H), 3,29 – 3,15 (m, 6H), 2,96 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,70 (d, *J* = 15,0 Гц, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 4,2 Гц, 6H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 7H), 0,93 – 0,82 (m, 6H).

3–51. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3'-циклопропокси-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения HG-P1 и HG-P2)

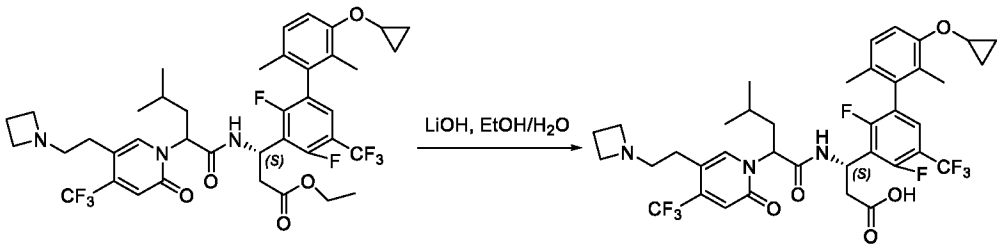
Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3'-циклопропокси-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (3*S*)-этил-3-амино-3-(3'-циклопропокси-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (150 мг, 0,33 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (119 мг, 0,33 ммоль), TCFH (174 мг, 0,62 ммоль) и NMI (82 мг, 1,0 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли

in vacuo и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 97:3) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3'-циклопропокси-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (130 мг). Выход 53% (ESI 800,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3'-циклопропокси-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3'-циклопропокси-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (120 мг, 0,16 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (35 мг, 0,9 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **HG-P1** (30,1 мг) и **HG-P2** (42,0 мг) в виде белых твердых веществ.

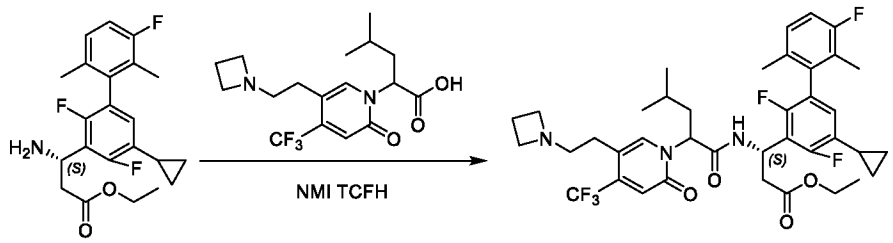
HG-P1 ESI 772,3 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,71–5,68 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 2,92 (dd, *J* = 15,0, 8,7 Гц, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,77 – 2,69 (m, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 2,04 – 1,85 (m, 5H), 1,81 – 1,69 (m, 3H), 1,38 (dd, *J* = 13,7, 7,2 Гц, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,2 Гц, 6H), 0,78 (dd, *J* = 11,2, 5,2 Гц, 2H), 0,70 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H).

HG-P2 ESI 772,3 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 13,3 Гц, 1H), 5,90 (dd, *J* = 10,8, 4,2 Гц, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,79–3,75 (m,

1H), 3,48 – 3,33 (m, 2H), 3,01 – 2,76 (m, 3H), 2,60 (dd, J = 15,5, 4,1 Гц, 1H), 2,53 – 2,35 (m, 2H), 2,02 – 1,85 (m, 4H), 1,81 (d, *J* = 3,2 Гц, 3H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,34–1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,81 (m, 6H), 0,81–0,75 (m, 2H), 0,70 (d, *J* = 3,1 Гц, 2H).

3–52. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения HH-P1 и HH-P2)

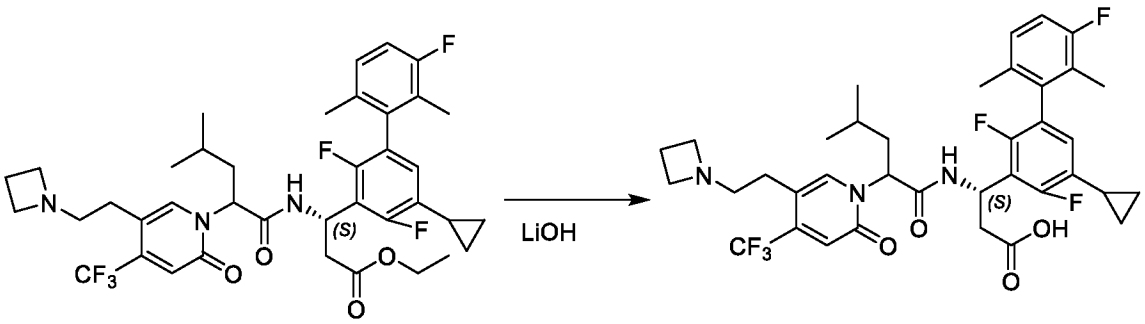
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(3*S*)-3-амино-3-(5-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,3 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (108 мг, 0,3 ммоль), *TCFH* (126 мг, 0,45 ммоль) и NMI (123 мг, 1,5 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 20~95%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (140 мг). Выход 62% (ESI 734,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-

2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



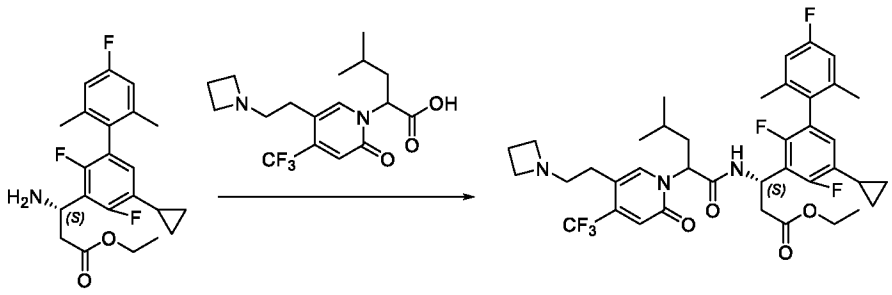
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (140 мг, 0,19 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (24 мг, 0,57 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (20–85% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **HH-P1** (35 мг) и **HH-P2** (58 мг) в виде белых твердых веществ.

HH-P1 ESI 706,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 7,00 – 6,91 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,62 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,80 – 5,58 (m, 2H), 4,00 (t, *J* = 7,7 Гц, 4H), 3,30 – 3,19 (m, 2H), 2,97 – 2,78 (m, 3H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 2H), 2,13 – 1,76 (m, 9H), 1,46 – 1,33 (m, 1H), 1,00 – 0,86 (m, 8H), 0,66 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H).

HH-P2 ESI 706,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 1H), 7,02 – 6,87 (m, 2H), 6,67 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,98 – 5,86 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 2,99 – 2,71 (m, 3H), 2,60 – 2,36 (m, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 7H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,41 – 1,29 (m, 1H), 1,06 – 0,94 (m, 2H), 0,93 – 0,82 (m, 6H), 0,72 – 0,62 (m, 2H).

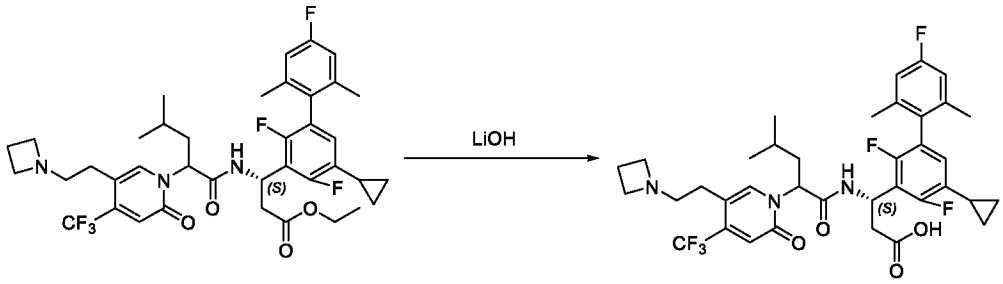
3–53. Получение (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения HI-P1 и HI-P2)

Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,42 ммоль), этил-(S)-3-амино-3-(5-циклопропил-2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (162 мг, 0,42 ммоль), NMI (0,14 мл) и TCFH (141 мг, 0,504 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–90% CH_3CN) с получением этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (160 мг). Выход 52 % (ESI 734,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (160 мг, 0,22 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (46 мг, 1,1 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (0,4 мл) при комнатной температуре в течение 2

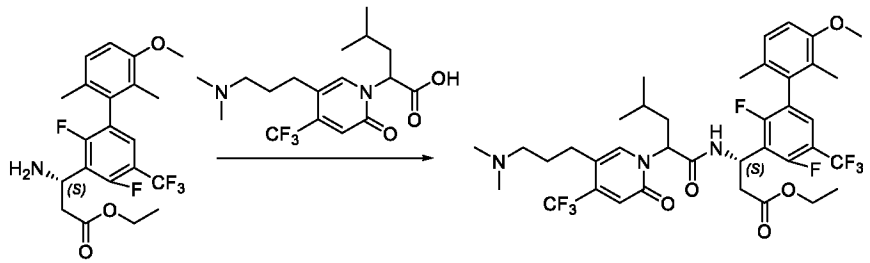
часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–70% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **HI-P1** (44,0 мг) и **HI-P2** (36,0 мг) в виде белых твердых веществ.

HI-P1 ESI 706,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 3H), 6,61 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,82 – 5,71 (m, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 2,94 – 2,79 (m, 3H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 2H), 2,11 – 1,87 (m, 9H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 1,04 – 0,85 (m, 8H), 0,70 – 0,60 (m, 2H).

HI-P2 ESI 706,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 6,66 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,98 – 5,85 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,44 – 3,34 (m, 2H), 2,97 – 2,72 (m, 3H), 2,58 – 2,36 (m, 3H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 7H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,46 – 1,26 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 2H), 0,94 – 0,81 (m, 6H), 0,72 – 0,63 (m, 2H).

3–54. Получение (3S)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения HJ-P1 и HJ-P2)

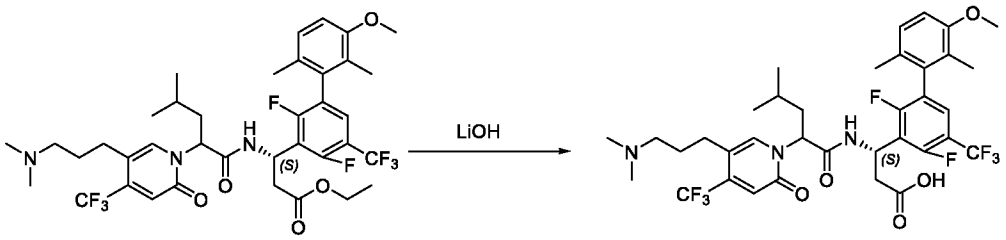
Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,41 ммоль), этил-(3S)-3-амино-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (176 мг, 0,41 ммоль), NMI (0,15 мл) и TCFH (141 мг, 0,507 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель

концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–90% CH_3CN) с получением этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата (160 мг). Выход 52 % (ESI 776,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2,4-Дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



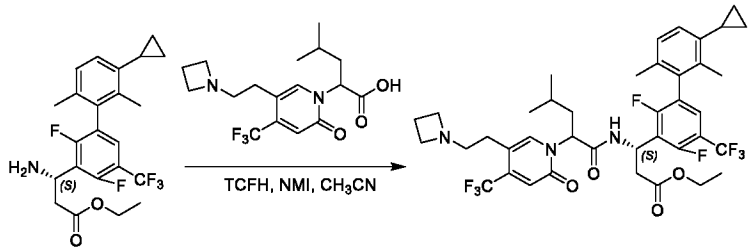
Этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (160 мг, 0,21 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (46 мг, 1,1 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (0,4 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–70% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **HJ-P1** (36,0 мг) и **HJ-P2** (41,0 мг) в виде белых твердых веществ.

HJ-P1 ESI 748,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,82 – 5,67 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,08 (t, *J* = 8,1 Гц, 2H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,75 – 2,58 (m, 3H), 2,10 – 1,69 (m, 10H), 1,35 (s, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

HJ-P2 ESI 748,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,88 – 5,77 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,15 – 2,95 (m, 2H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,70 – 2,58 (m, 3H), 2,11 – 1,83 (m, 9H), 1,72 – 1,57 (m, 1H), 1,42 – 1,17 (m, 1H), 0,97 – 0,70 (m, 6H).

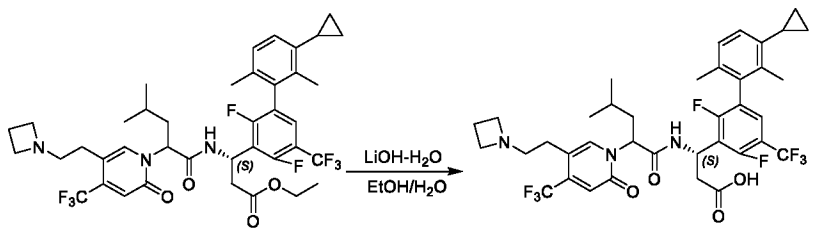
3–55. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения НК-Р1 и НК-Р2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(3*S*)-3-амино-3-(3'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (210,0 мг, 0,48 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (136,9 мг, 0,38 ммоль), TCFH (134,7 мг, 0,48 ммоль) и NMI (118,2 мг, 1,44 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (100,0 мг). Выход 34% (ESI 784,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



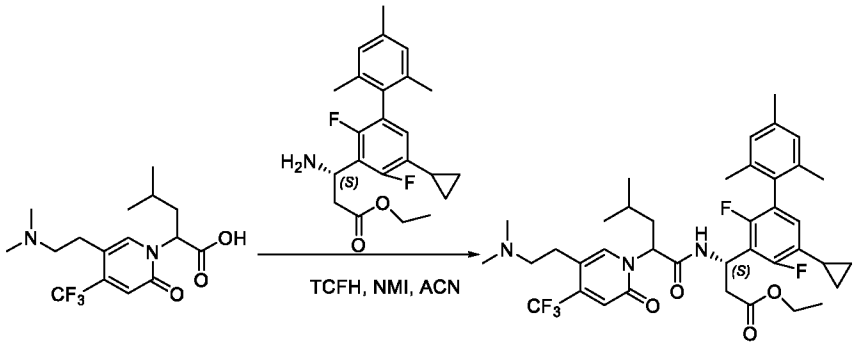
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (100,0 мг, 0,13 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (16,4 мг, 0,39 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **HK-P1** (5,6 мг) и **HK-P2** (48,8 мг) в виде белых твердых веществ.

HK-P1 ESI 756,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,07 – 6,97 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 5,78 – 5,65 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,29 – 3,21 (m, 2H), 2,96 – 2,88 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 2,51 – 2,35 (m, 2H), 2,11 – 1,96 (m, 4H), 1,97 – 1,82 (m, 5H), 1,44 – 1,31 (m, 1H), 0,96 – 0,89 (m, 8H), 0,65 – 0,54 (m, 2H).

HK-P2 ESI 756,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,91 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,67 – 5,61 (m, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,344 – 3,32 (m, 2H), 2,97 – 2,74 (m, 3H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 2H), 2,10 (d, *J* = 2,5 Гц, 3H), 1,99 – 1,86 (m, 5H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,40 – 1,28 (m, 1H), 0,96 – 0,83 (m, 8H), 0,65 – 0,57 (m, 2H).

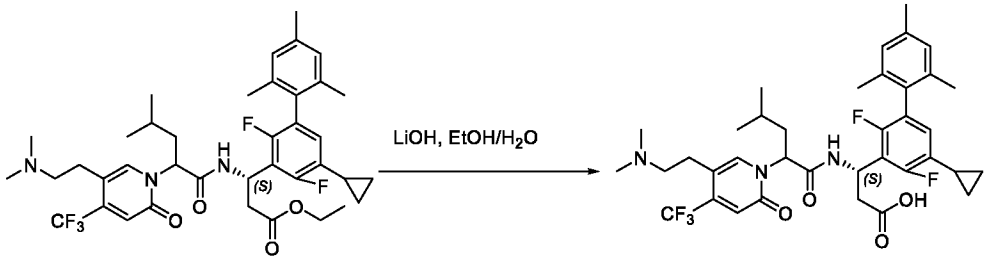
3–56. Получение (3*S*)-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения HL-P1 и HL-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь (*S*)-этил-3-амино-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,31 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (108 мг, 0,31 ммоль), TCFH (174 мг, 0,62 ммоль) и NMI (82 мг, 1,0 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 97:3) с получением (3*S*)-этил-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде бесцветного масла (130 мг). Выход 59% (ESI 718,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(5-Циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (130 мг, 0,18 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (38 мг, 0,9 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC

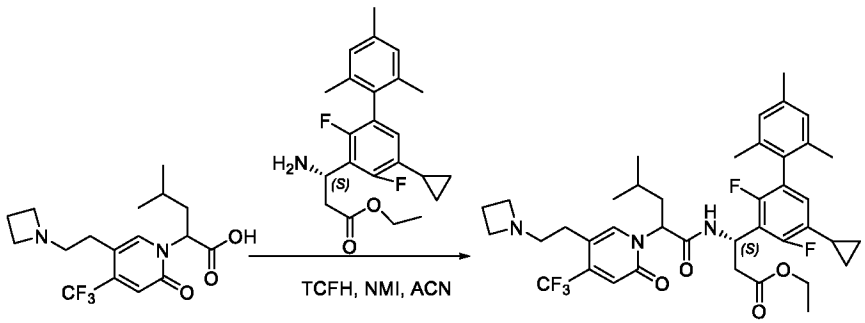
A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **HL-P1** (50,2 мг) и **HL-P2** (41,8 мг) в виде белых твердых веществ.

HL-P1 ESI 690,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 18,3 Гц, 3H), 6,56 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,71 (dd, *J* = 15,9, 7,0 Гц, 2H), 3,08 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 3,00 – 2,81 (m, 3H), 2,84 – 2,55-2,50 (m, 7H), 2,27 (s, 3H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,96 (dd, *J* = 14,8, 7,0 Гц, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,40-1,38 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Гц, 8H), 0,63 (d, *J* = 5,1 Гц, 2H).

HL-P2 ESI 690,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 6,88 (t, *J* = 18,3 Гц, 3H), 6,56 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,71 (dd, *J* = 15,9, 7,0 Гц, 2H), 3,08 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 3,00 – 2,81 (m, 3H), 2,84 – 2,55-2,50 (m, 7H), 2,27 (s, 3H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,96 (dd, *J* = 14,8, 7,0 Гц, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,40–1,37 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Гц, 8H), 0,63 (d, *J* = 5,1 Гц, 2H).

3–57. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения HM-P1 и HM-P2)

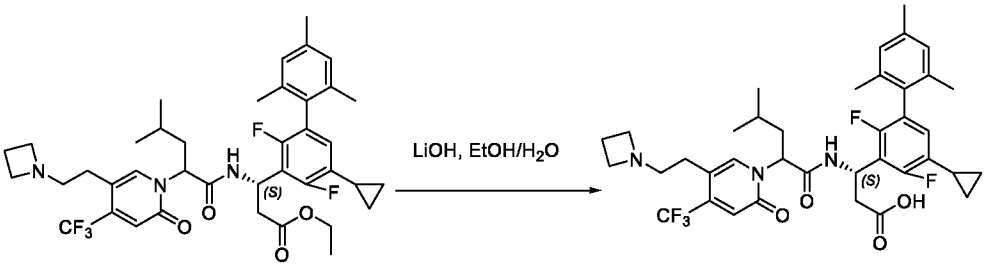
Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (*S*)-этил-3-амино-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,31 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (112 мг, 0,31 ммоль), TCFH (174 мг, 0,62 ммоль) и NMI (82 мг, 1,0 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток

очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 97:3) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (120 мг). Выход 53% (ESI 730,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



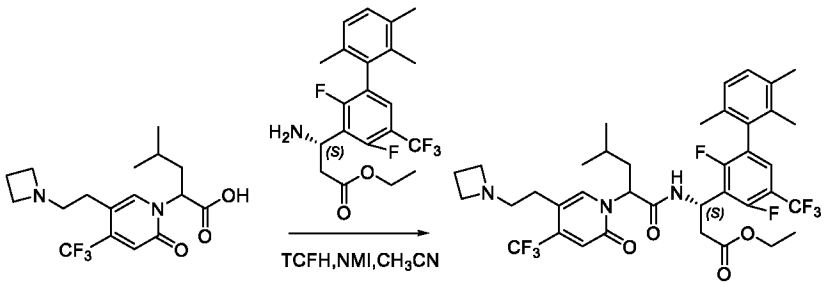
(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5-циклопропил-2,4-дифтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат (120 мг, 0,16 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (35 мг, 0,9 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **HM-P1** (30,2 мг) и **HM-P2** (31,8 мг) в виде белых твердых веществ.

HM-P1 ESI 702,3 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 6,97 – 6,79 (m, 3H), 6,58 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,84 – 5,61 (m, 2H), 4,00 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,30 – 3,21 (m, 2H), 2,88–2,85 (m, 3H), 2,67 (dd, *J* = 14,8, 4,8 Гц, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 2,13 – 1,96 (m, 3H), 1,90 (d, *J* = 21,3 Гц, 6H), 1,46 – 1,31 (m, 1H), 0,94 –0,90 (m, 8H), 0,64–0,62 (m, 2H).

HM-P2 ESI 702,3 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 3H), 6,63 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 5,93 (dd, *J* = 11,4, 3,5 Гц, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,50 – 3,33 -3,30(m, 2H), 2,97 – 2,76 (m, 3H), 2,47–2,45 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,08–2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 7H), 1,74–1,70 (m, 1H), 1,37–1,35(m, 1H), 1,04 – 0,95 (m, 2H), 0,88 (dd, *J* = 11,4, 6,6 Гц, 6H), 0,67–0,65 (m, 2H).

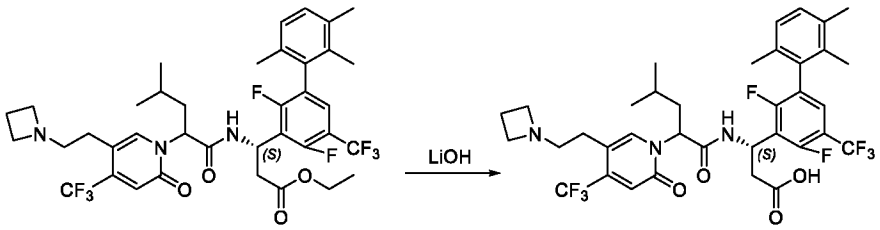
3–58. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения HN-P1 и HN-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (120,0 мг, 0,33 ммоль), этил-(3*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (138,3 мг, 0,33 ммоль), TCFH (184,8 мг, 0,66 ммоль) и NMI (108,2 мг, 1,32 ммоль) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 4:1) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде коричневого твердого вещества (125,0 мг). Выход 50% (ESI 758,7 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



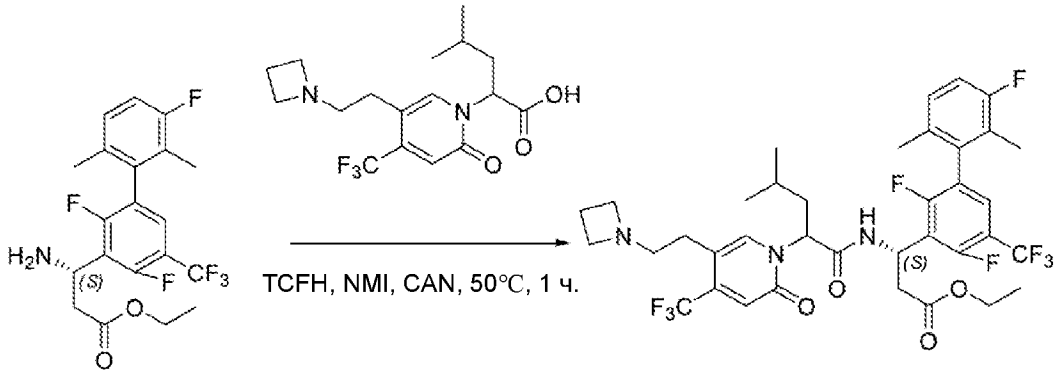
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (122 мг, 0,16 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (26,9 мг, 0,64 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **HN-P1** (36,1 мг) и **HN-P2** (37,6 мг) в виде белых твердых веществ.

HN-P1 ESI 730,7$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,29 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,71 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 5,58 – 5,50 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,18 – 3,03 (m, 5H), 2,98 – 2,79 (m, 3H), 2,39 – 2,30 (m, 2H), 2,23 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,99 – 1,63 (m, 10H), 1,28 (d, *J* = 35,1 Гц, 1H), 0,90 – 0,70 (m, 6H).

HN-P2 ESI 730,7 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,98 – 5,84 (m, 1H), 5,63 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,43 – 3,34 (m, 2H), 2,92 – 2,77 (m, 3H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,53 – 2,42 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98 – 1,85 (m, 7H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 0,92 – 0,76 (m, 6H).

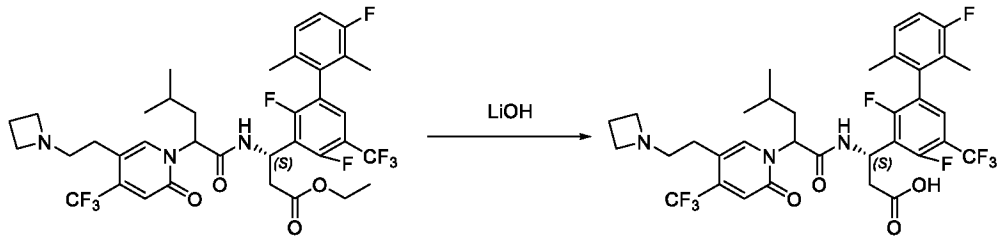
3–59. Получение (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения HO-P1 и HO-P2)

Стадия 1. (3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (3S)-этил-3-амино-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (100 мг, 0,24 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (86 мг, 0,24 ммоль), NMI (59 мг, 0,72 ммоль) и TCFH (101 мг, 0,36 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 12:1) с получением (3S)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (116 мг). Выход 63,8% (ESI 762,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



(3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (116 мг, 0,15 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (18,9 мг, 0,45 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством

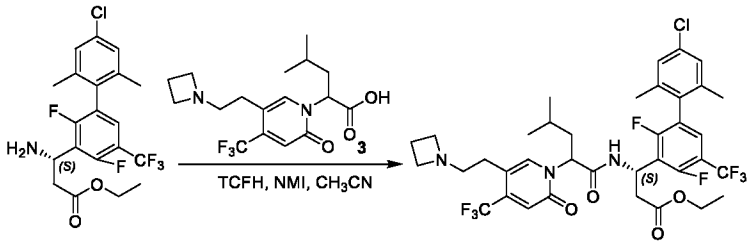
препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **HO-P1** (34 мг) и **HO-P2** (26 мг) в виде белых твердых веществ.

HO-P1 ESI 734,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,76 – 5,65 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,79– 2,72 (m, 1H), 2,49– 2,41 (m, 2H), 1,99– 1,89 (m, 8H), 1,39– 1,33 (m, 1H), 0,96 – 0,91 (m, 6H).

HO-P2 ESI 734,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 7,05 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,92 – 5,86 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,39 – 3,31 (m, 2H), 2,93 – 2,75 (m, 3H), 2,66 – 2,59 (m, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,96 – 1,86 (m, 4H), 1,76 – 1,71 (m, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 0,91 – 0,86 (m, 6H).

3–60. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-хлор-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения HP-P1 и HP-P2)

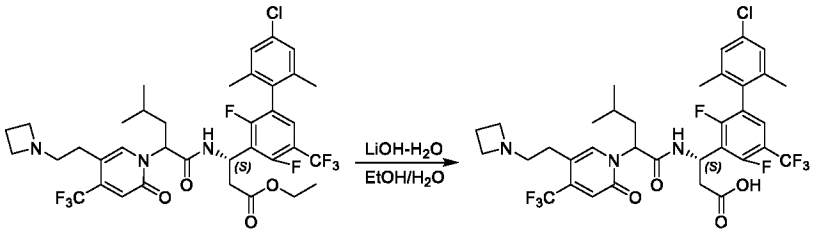
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-хлор-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-хлор-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (120,0 мг, 0,28 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100,9 мг, 0,28 ммоль), TCFH (95,4 мг, 0,34 ммоль) и NMI (115,0 мг, 1,40 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой

на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-хлор-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (80,0 мг). Выход 37% (ESI 778,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-хлор-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



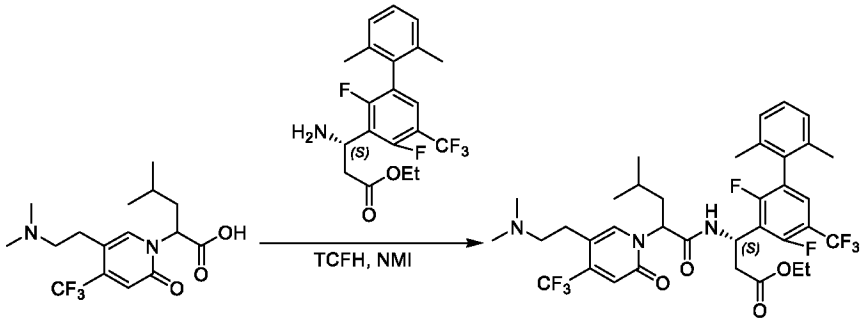
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-хлор-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (80,0 мг, 0,10 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (12,6 мг, 0,30 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **HP-P1** (12,5 мг) и **HP-P2** (24,5 мг) в виде белых твердых веществ.

HP-P1 ESI 750,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,80 – 5,62 (m, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,39 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,98 – 2,65 (m, 4H), 2,55 – 2,36 (m, 2H), 2,07 – 1,95 (m, 5H), 1,93 (s, 3H), 1,48 – 1,30 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Гц, 6H).

HP-P2 ESI 750,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,92 – 5,86 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,47 – 3,32(m, 2H), 2,99 – 2,72 (m, 3H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,50 – 2,40 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 1,8 Гц, 6H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,40 – 1,28 (m, 1H), 0,91 – 0,85 (m, 6H).

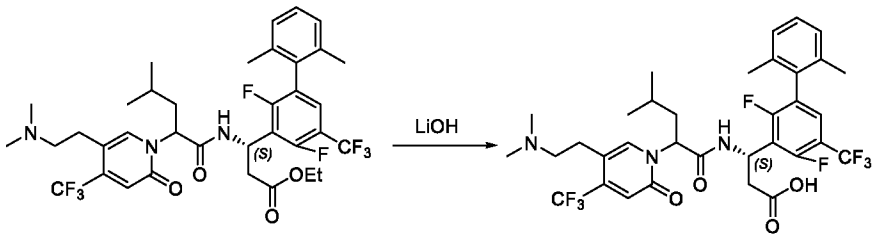
3–61. Получение (3S)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения HQ-P1 и HQ-P2)

Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (86 мг, 0,23 ммоль), этил-(S)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида (92,0 мг, 0,23 ммоль), TCFH (78,0 мг, 0,28 ммоль) и NMI (38,0 мг, 0,46 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого твердого вещества (90,0 мг). Выход 53,4% (ESI 732,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2,4-Дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



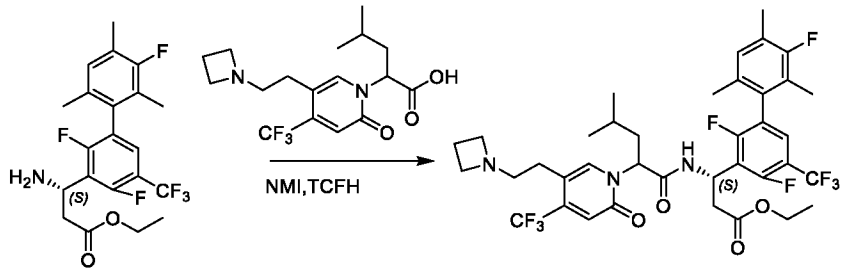
Этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (90,0 мг, 0,12 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (29,0 мг, 0,68 ммоль) в EtOH (3 мл) и воде (1 мл) при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **HQ-P1** (15,1 мг) и **HQ-P2** (35,4 мг) в виде белых твердых веществ.

HQ-P1 ESI 704,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,15 – 7,03 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,76 – 5,60 (m, 2H), 3,12–3,09 (m, 2H), 2,98–2,92 (m, 3H), 2,78–2,72 (m, 7H), 2,09 – 1,92 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 0,99 – 0,89 (m, 6H).

HQ-P2 ESI 704,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,26 – 7,17 (t, *J* = 16,0 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,84–5,80 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,26–3,18 (m, 2H), 2,97 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 7H), 2,68–2,65 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 3,1 Гц, 6H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,34–1,29 (m, 1H), 0,90–0,85 (m, 6H).

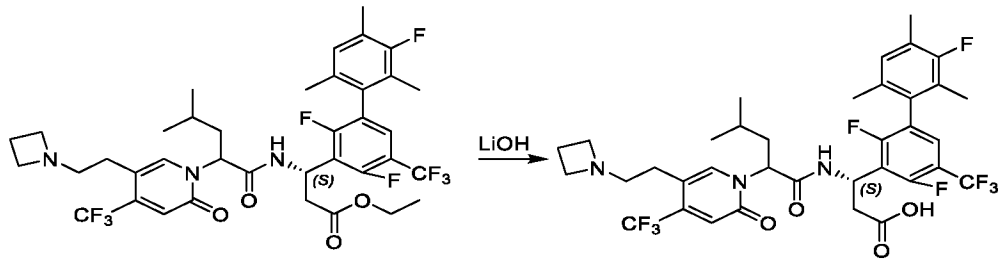
3–62. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения HR-P1 и HR-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(3*S*)-3-амино-3-(2,3',4-трифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (90 мг, 0,21 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (81 мг, 0,21 ммоль), NMI (0,2 мл) и TCFH (88 мг, 0,32 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (80 мг). Выход 50% (ESI 776,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



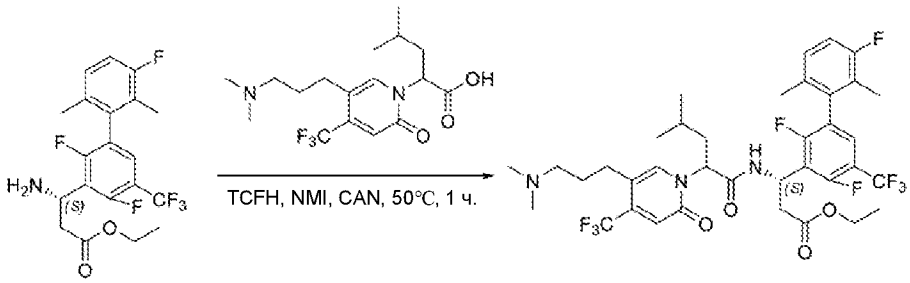
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (80 мг, 0,1 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (13 мг, 0,3 ммоль) в MeOH (2,0 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (50–80% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **HR-P1** (22,0 мг) и **HR-P2** (25,0 мг) в виде белых твердых веществ.

HR-P1 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,85 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 5,78 – 5,60 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,95 – 2,80 (m, 3H), 2,77 – 2,68 (m, 1H), 2,51 – 2,37 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,09 – 1,75 (m, 8H), 1,37 (s, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Гц, 6H).

HR-P2 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,87 – 5,82 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,12 (t, *J* = 7,8 Гц, 4H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 2,95 – 2,74 (m, 3H),), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,50 – 2,36 (m, 2H), 2,27 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,02 – 1,83 (m, 7H),), 1,78 – 1,65 (m, 1H),), 1,40 – 1,26 (m, 1H),), 0,93 – 0,84 (m, 6H).

3–63. Получение (3S)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения HS-P1 и HS-P2)

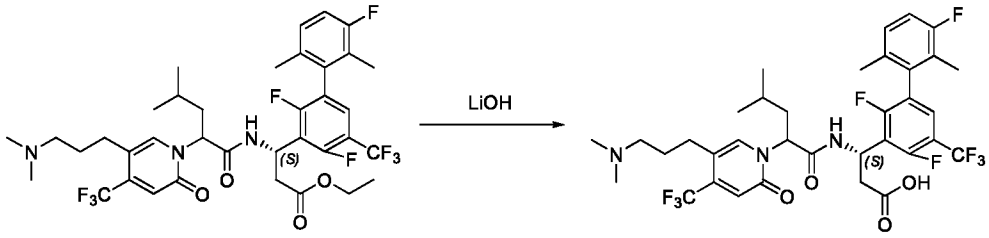
Стадия 1. (3S)-Этил-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (3S)-этил-3-амино-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (100 мг, 0,24 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (86 мг, 0,24 ммоль), NMI (59 мг, 0,72 ммоль) и TCFH (101 мг, 0,36 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 15:1) с получением (3S)-этил-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-

диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (110 мг). Выход 60,4% (ESI 764,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(3-(Диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



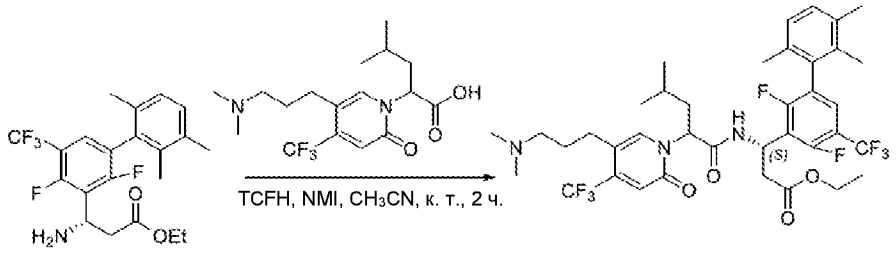
(3S)-Этил-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (110 мг, 0,14 ммоль) обрабатывали $LiOH-H_2O$ (18,1 мг, 0,43 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **HS-P1** (29 мг) и **HS-P2** (30 мг) в виде белых твердых веществ.

HS-P1 ESI 736,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,23 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,64 – 5,53 (m, 1H), 5,45 – 5,41 (m, 1H), 2,98 – 2,81 (m, 3H), 2,47 – 2,35 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,93 – 1,73 (m, 8H), 1,61 – 1,55 (m, 2H), 1,32 – 1,29 (m, 1H), 0,92 – 0,83 (m, 6H).

HS-P2 ESI 736,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,85 – 5,69 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,11 – 2,96 (m, 2H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,70 – 2,60 (m, 3H), 2,05 – 1,84 (m, 9H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,36 – 1,26 (m, 1H), 0,89 – 0,82 (m, 6H).

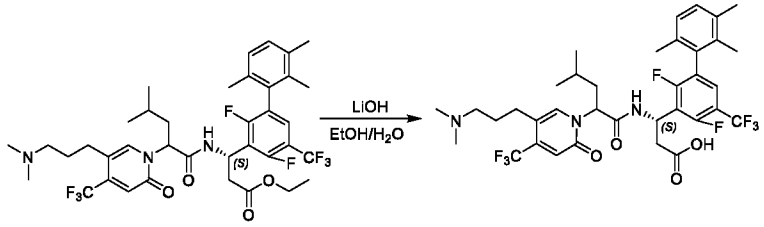
3–64. Получение (3S)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (HT-P1 и HT-P2)

Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(3S)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (160 мг, 0,39 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (153 мг, 0,42 ммоль), TCFH (218 мг, 0,78 ммоль) и NMI (160 мг, 1,95 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO3, B: CH_3OH, 0~85%) с получением этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого твердого вещества (120 мг). Выход 43,9 % (ESI 760,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2,4-Дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



(3S)-3-(2,4-Дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту (120 мг, 0,17 ммоль) обрабатывали $LiOH-H_2O$ (22 мг, 0,52 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2

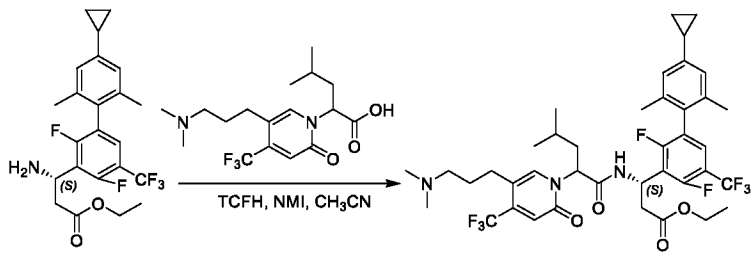
ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–65% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **HT-P1** (20 мг) и **HT-P2** (23 мг) в виде белых твердых веществ.

HT-P1 ESI 732,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,22 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,14 (m, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,72 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 5,68 – 5,54 (m, 1H), 5,46 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,97 (m, *J* = 16,3, 8,5 Гц, 1H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,46 – 2,34 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 5H), 2,16 (s, 6H), 1,84 (m, *J* = 18,7, 9,9 Гц, 5H), 1,73 (d, *J* = 29,3 Гц, 3H), 1,63 – 1,49 (m, 2H), 1,27 (m, *J* = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 0,85 (m, *J* = 10,1, 6,6 Гц, 6H).

HT-P2 ESI 732,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,84 (m, *J* = 9,8, 4,5 Гц, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,15 – 2,97 (m, 2H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,72 – 2,57 (m, 3H), 2,30 (d, *J* = 2,3 Гц, 3H), 2,09 – 1,85 (m, 9H), 1,66 (m, *J* = 14,1, 7,2 Гц, 1H), 1,33 (m, *J* = 13,1, 6,6 Гц, 1H), 0,95 – 0,71 (m, 6H).

3–65. Получение (3*S*)-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения HU-P1 и HU-P2)

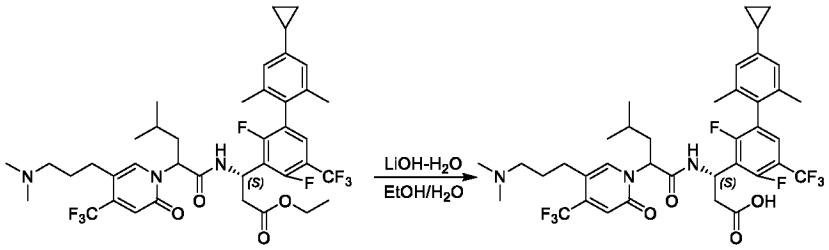
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (140,0 мг, 0,32 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-

метилпентановой кислоты (116,0 мг, 0,32 ммоль), TCFH (106,6 мг, 0,38 ммоль) и NMI (131,4 мг, 1,60 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (150,0 мг). Выход 60% (ESI 786,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4'-Циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (150,0 мг, 0,19 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (23,9 мг, 0,57 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **HU-P1** (54,5 мг) и **HU-P2** (50,5 мг) в виде белых твердых веществ.

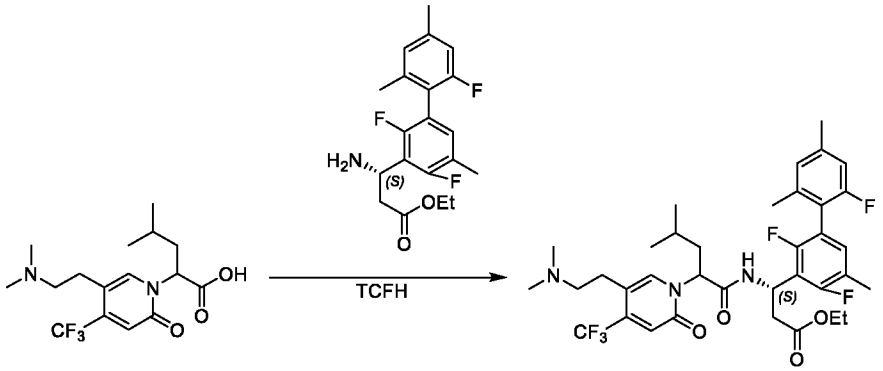
HU-P1 ESI 758,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,87 – 6,76 (m, 3H), 5,81 – 5,67 (m, 2H), 3,12 – 3,04 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,76 – 2,57 (m, 3H), 2,11 – 1,79 (m, 11H), 1,41 – 1,27 (m, 1H), 0,99 – 0,89 (m, 8H), 0,71 – 0,65 (m, 2H).

HU-P2 ESI 758,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,85 (s, 3H), 5,85 – 5,79 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,13 – 2,94 (m, 2H), 2,93

– 2,84 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,70 – 2,57 (m, 3H), 2,09 – 1,81 (m, 10H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,36 – 1,26 (m, 1H), 0,99 – 0,92 (m, 2H), 0,89 – 0,83 (m, 6H), 0,72 – 0,65 (m, 2H).

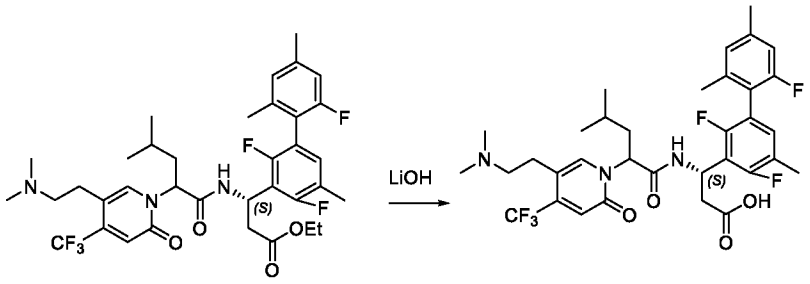
3–66. Получение (3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения HV-P1 и HV-P2)

Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (142 мг, 0,41 ммоль), этил-(3S)-3-амино-3-(2,2',4-трифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида (150,0 мг, 0,41 ммоль), TCFH (137,0 мг, 0,48 ммоль) и NMI (67,0 мг, 0,81 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (160,0 мг). Выход 56,1% (ESI 696,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



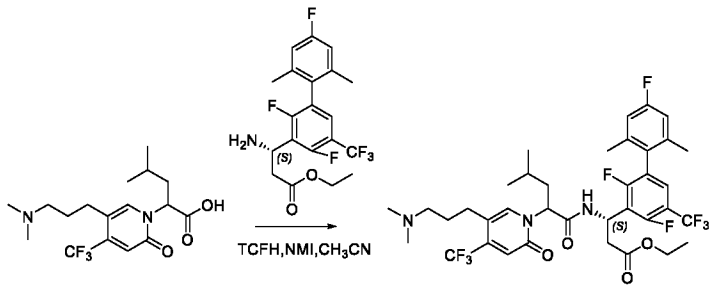
Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (160,0 мг, 0,23 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (50,0 мг, 1,15 ммоль) в EtOH (3 мл) и воде (1 мл) при 30 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали с помощью препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **HV-P1** (41,3 мг) и **HV-P2** (45,5 мг) в виде белых твердых веществ.

HV-P1 ESI 668,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,02 – 6,89 (m, 2H), 6,83-6,77 (m, 2H), 5,77 – 5,64 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 3H), 2,74–2,66 (m, 7H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,06–1,96 (m, 5H), 1,42–1,39 (m, 1H), 0,95–0,92 (m, 6H).

HV-P2 ESI 668,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,03 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 6,82 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 5,87-5,82 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,82-2,79 (m, 7H), 2,57 – 2,51 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (d, J = 6,1 Гц, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 1H), 0,93 – 0,80 (m, 6H).

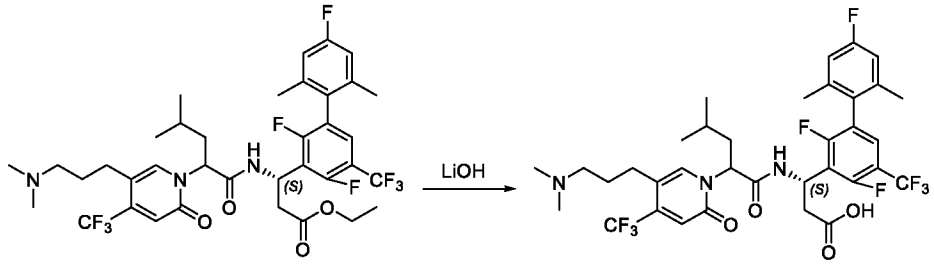
3–67. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения HW-P1 и HW-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100,0 мг, 0,28 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (117,3 мг, 0,28 ммоль), TCFH (156,8 мг, 0,56 ммоль) и NMI (91,8 мг, 1,12 ммоль) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 4:1) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде коричневого твердого вещества (150,0 мг). Выход 71% (ESI 764,7 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(3-(Диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (150 мг, 0,20 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (33,6 мг, 0,80 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством

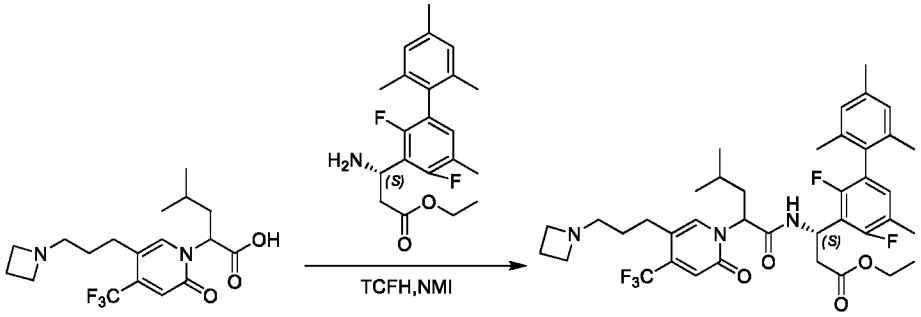
препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **HW-P1** (60,1 мг) и **HW-P2** (50,0 мг) в виде белых твердых веществ.

HW-P1 ESI 736,6 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,3 Гц, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,78 – 5,67 (m, 2H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 3,01 – 2,88 (m, 1H), 2,80 (s, 6H), 2,75 – 2,55 (m, 3H), 2,12 – 1,84 (m, 10H), 1,34 (s, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

HW-P2 ESI 736,6 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 3H), 5,86 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,14 – 2,97 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,71 – 2,50 (m, 3H), 2,07 – 1,87 (m, 8H), 1,67 – 1,52 (m, 1H), 1,35 – 1,25 (m, 1H), 0,93 – 0,77 (m, 6H).

3–68. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения HX-P1 и HX-P2)

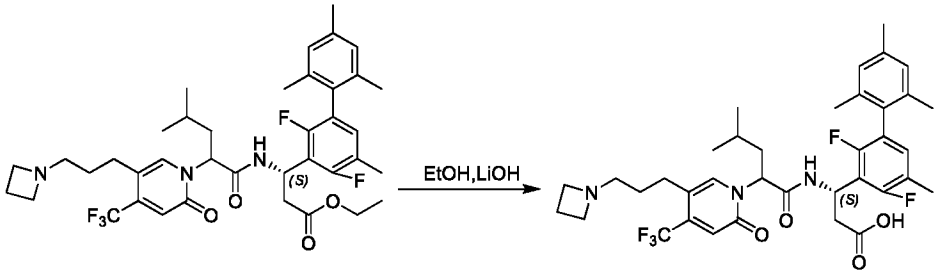
Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,27 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата (97 мг, 0,27 ммоль), NMI (0,5 мл) и TCFH (378 мг, 1,35 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–90% CH_3CN) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-

метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (140 мг). Выход 73% (ESI 718,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(3-(Азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат (140 мг, 0,20 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (76 мг, 1,80 ммоль) в MeOH (5 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–70% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **HX-P1** (41,0 мг) и **HX-P2** (40,0 мг) в виде белых твердых веществ.

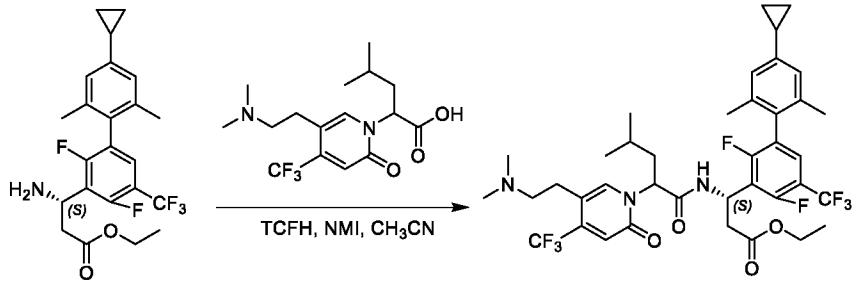
HX-P1 ESI 690,3$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,84 – 5,66 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,2 Гц, 4H), 3,14 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 1H), 2,73 – 2,56 (m, 3H), 2,49 – 2,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,91 (d, *J* = 21,2 Гц, 6H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,40 – 1,27 (m, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 6H).

HX-P2 ESI 690,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 6,97 – 6,79 (m, 4H), 5,91 – 5,81 (m, 1H), 5,56 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,16 – 3,95 (m, 4H), 3,17 – 2,97 (m, 2H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,70 – 2,51 (m, 3H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,04 – 1,69 (m, 9H), 1,65 – 1,52 (m, 1H), 1,41 – 1,22 (m, 1H), 0,94 – 0,78 (m, 6H).

3–69. Получение (3*S*)-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-

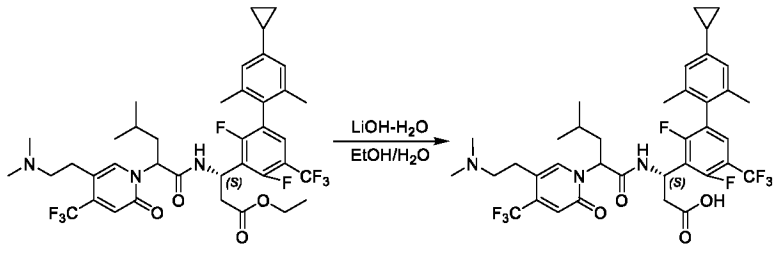
(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения HY-P1 и HY-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (140,0 мг, 0,29 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (101,0 мг, 0,29 ммоль), TCFH (97,6 мг, 0,35 ммоль) и NMI (71,4 мг, 0,87 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (130,0 мг). Выход 57% (ESI 772,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4'-Циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



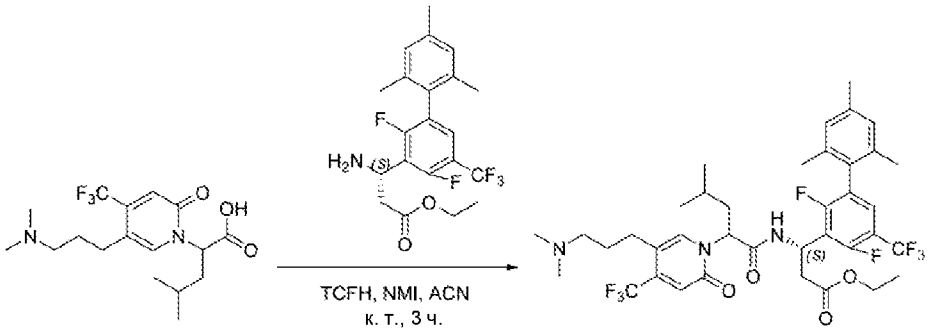
Этил-(3*S*)-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (130,0 мг, 0,17 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (21,4 мг, 0,51 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **HY-P1** (40 мг) и **HY-P2** (50,3 мг) в виде белых твердых веществ.

HY-P1 ESI 744,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,5 Гц, 3H), 5,73 – 5,67 (m, 2H), 3,17 – 3,01 (m, 2H), 2,99 – 2,89 (m, 3H), 2,79 – 2,68 (m, 7H), 2,05 – 1,91 (m, 5H), 1,91 – 1,79 (m, 4H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 8H), 0,72 – 0,64 (m, 2H).

HY-P2 ESI 744,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 5,85 – 5,78 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,27 – 3,12 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,89 – 2,75 (m, 7H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 3,3 Гц, 6H), 1,94 – 1,83 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,38 – 1,24 (m, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), 0,91 – 0,84 (m, 6H), 0,75 – 0,63 (m, 2H).

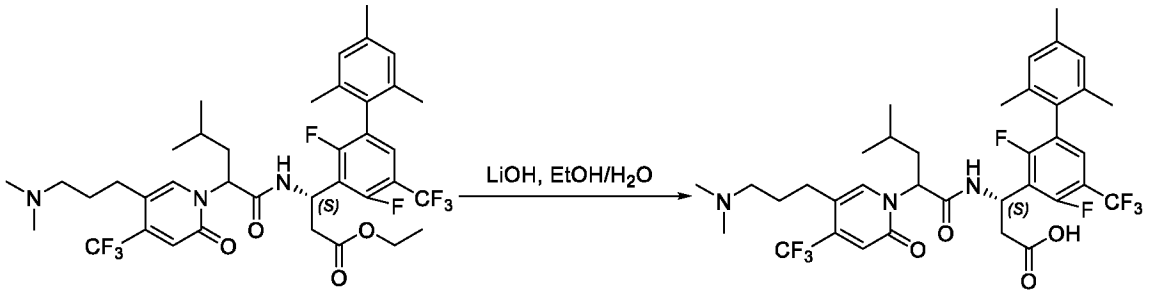
3–70. Получение (*3S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения HZ-P1 и HZ-P2)

Стадия 1. (*3S*)-Этил-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь (*S*)-этил-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (208 мг, 0,50 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (180 мг, 0,50 ммоль), TCFH (280 мг, 1,0 ммоль) и NMI (123 мг, 1,5 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 97:3) с получением (3*S*)-этил-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде бесцветного масла (200 мг). Выход 53% (ESI 760,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (*3S*)-3-(2,4-Дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



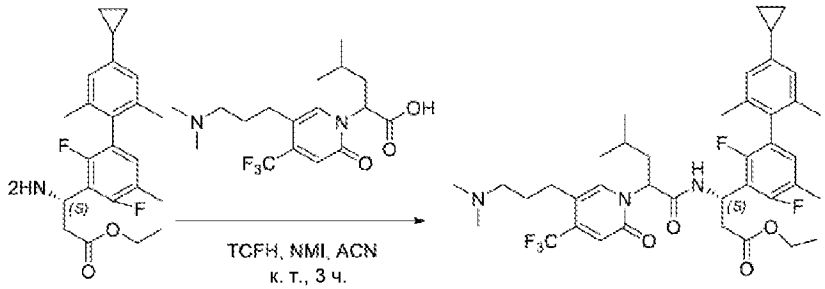
(3*S*)-Этил-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (200 мг, 0,26 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (55 мг, 1,3 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **HZ-P1** (7,0 мг) и **HZ-P2** (62,0 мг) в виде белых твердых веществ.

HZ-P1 ESI 732,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,79 – 5,70 (m, 2H), 3,14 – 3,07 (m, 2H), 2,95–2,90 (m, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,72 – 2,58 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,11 – 1,92 (m, 7H), 1,87 (s, 3H), 1,34 (s, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H).

HZ-P2 ESI 732,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,82–5,80 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,15 – 2,95 (m, 2H), 2,89–2,85 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,63–2,60(m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,08 – 1,83 (m, 9H), 1,72 – 1,58 (m, 1H), 1,31–1,25 (m, 1H), 0,86–0,82 (m, 6H).

3–71. Получение (*3S*)-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения IA-P1 и IA-P2)

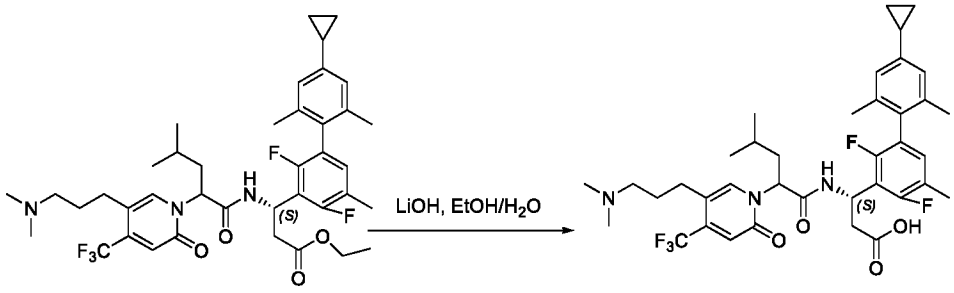
Стадия 1. (*3S*)-Этил-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь (*S*)-этил-3-амино-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (107 мг, 0,28 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль), TCFH (157 мг, 0,56 ммоль) и NMI (69 мг, 0,84 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 97:3) с получением (*3S*)-этил-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде бесцветного масла (100 мг). Выход 49% (ESI 732,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (*3S*)-3-(4'-Циклопропил-2,4-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-

ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



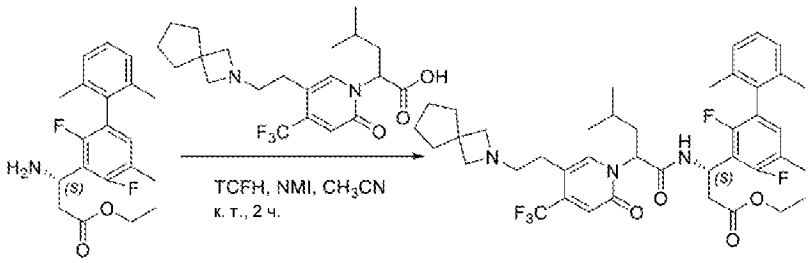
(*3S*)-Этил-3-(4'-циклопропил-2,4-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (100 мг, 0,14 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (27 мг, 0,65 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IA-P1** (37,3 мг) и **IA-P2** (38,5 мг) в виде белых твердых веществ.

IA-P1 ESI 704,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,78 (d, *J* = 13,1 Гц, 1H), 6,84 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,79 – 6,75 (m, 3H), 5,78 – 5,67 (m, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 2H), 2,93 –2,90(m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,69 – 2,59 (m, 3H), 2,24 (d, *J* = 18,1 Гц, 3H), 2,08 – 1,97 (m, 3H), 1,97 – 1,74 (m, 8H), 1,34 – 1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,82 (m, 8H), 0,72 – 0,56 (m, 2H).

IA-P2 ESI 704,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,89 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 16,3 Гц, 3H), 5,84 – 5,80 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 3,01 – 3,00 (m, 2H), 2,85 – 2,83(m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,68 – 2,59 (m, 2H), 2,53 – 2,51 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,05 – 1,83 (m, 10H), 1,62 – 1,60 (m, 1H), 1,34 – 1,30 (m, 1H), 1,03 – 0,91 (m, 2H), 0,86 – 0,83 (m, 6H), 0,71 – 0,64 (m, 2H).

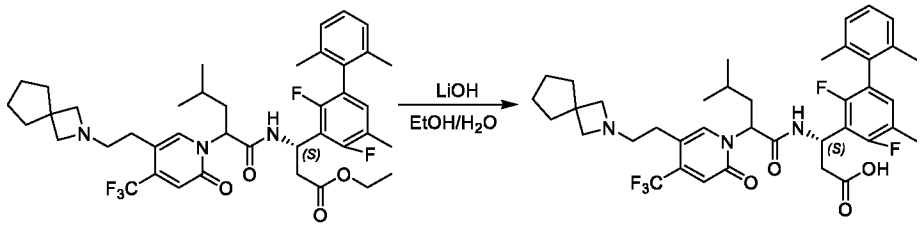
3–72. Получение (3S)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (IB-P1 и IB-P2)

Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(S)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (140 мг, 0,40 ммоль), 2-(5-(2-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (182 мг, 0,54 ммоль), TCFH (224 мг, 0,80 ммоль) и NMI (164 мг, 2,0 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO3, B: CH_3OH, 0~85%) с получением этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (130 мг). Выход 43,3 % (ESI 744,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(2-Азаспиро[3.4]октан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



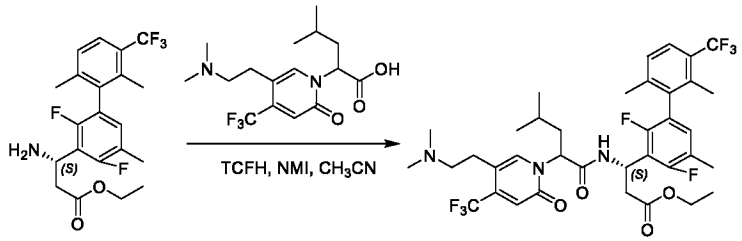
Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.4]октан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (130 мг, 0,17 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (22 мг, 0,52 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–65% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IB-P1** (48 мг) и **IB-P2** (65 мг) в виде белых твердых веществ.

IB-P1 ESI 716,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,18 (m, *J* = 24,2, 7,1 Гц, 3H), 6,94 (m, *J* = 14,9, 6,5 Гц, 2H), 5,87 (m, *J* = 9,8, 4,8 Гц, 1H), 5,75 (m, *J* = 9,4, 6,8 Гц, 1H), 3,95 (d, *J* = 9,1 Гц, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,32 (m, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3,03 (m, *J* = 15,2, 9,9 Гц, 1H), 2,93 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,70 (m, *J* = 15,3, 4,9 Гц, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,11 – 1,98 (m, 8H), 1,92 (d, *J* = 6,3 Гц, 4H), 1,75 – 1,56 (m, 4H), 1,51 – 1,38 (m, 1H), 0,99 (m, *J* = 6,6, 1,2 Гц, 6H).

IB-P2 ESI 716,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,71 (s, 1H), 7,22 – 7,05 (m, 3H), 6,99 – 6,73 (m, 2H), 5,92 (m, *J* = 11,5, 3,4 Гц, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,99 (s, 4H), 3,43 – 3,31 (m, 2H), 2,95 – 2,75 (m, 3H), 2,47 (m, *J* = 16,1, 3,6 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 5,5 Гц, 6H), 1,91 (m, *J* = 26,9, 12,0, 7,3 Гц, 5H), 1,74 – 1,56 (m, 5H), 1,44 – 1,26 (m, 1H), 0,89 (m, *J* = 9,1, 6,6 Гц, 6H).

3–73. Получение (3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединений IC-P1 и IC-P2)

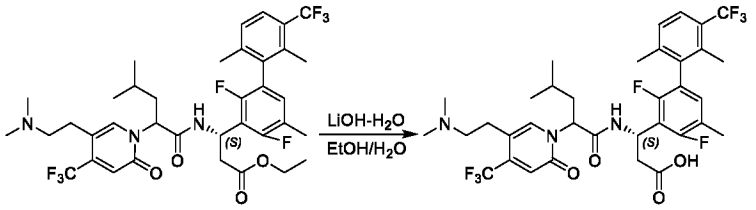
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(3*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (170,0 мг, 0,41 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (142,8 мг, 0,49 ммоль), TCFH (137,5 мг, 0,76 ммоль) и NMI (68,8 мг, 1,64 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-

(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (210,0 мг). Выход 69% (ESI 746,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2,4-Дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



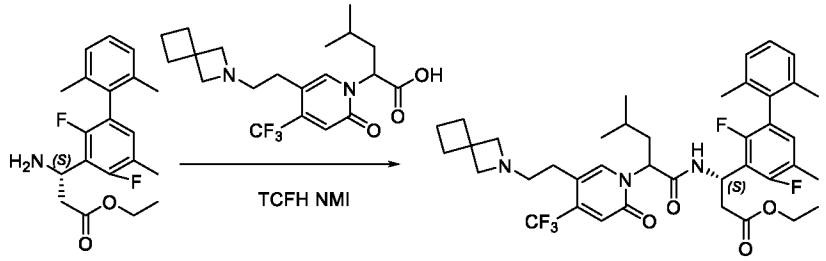
Этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (210,0 мг, 0,28 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (35,2 мг, 0,84 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **IC-P1** (53,3 мг) и **IC-P2** (78,3 мг) в виде белых твердых веществ.

IC-P1 ESI 718,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,75 – 5,64 (m, 2H), 3,18 – 3,01 (m, 2H), 3,00 – 2,85 (m, 3H), 2,79 – 2,64 (m, 7H), 2,25 (s, 3H), 2,10 – 1,94 (m, 8H), 1,46 – 1,33 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 6H).

IC-P2 ESI 718,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,96 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,86 – 5,80 (m, 1H), 5,66 – 5,60 (m, 1H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 3,01 – 2,94 (m, 2H), 2,86 – 2,74 (m, 7H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 3,9 Гц, 3H), 1,97 – 1,82 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,39 – 1,28 (m, 1H), 0,90 – 0,82 (m, 6H).

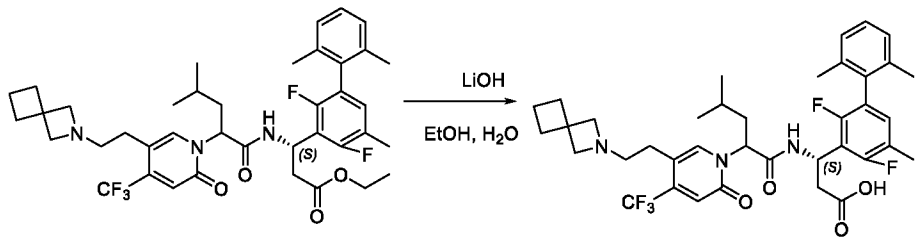
3–74. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения ID-P1 и ID-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(S)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (220 мг, 0,63 ммоль), 2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (240 мг, 0,6 ммоль), TCFH (336 мг, 1,2 ммоль) и NMI (246 мг, 3,0 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при 25 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (310 мг). Выход 70,8 % (ESI 730,4 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (310 мг, 0,42 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (54 мг, 1,28 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью

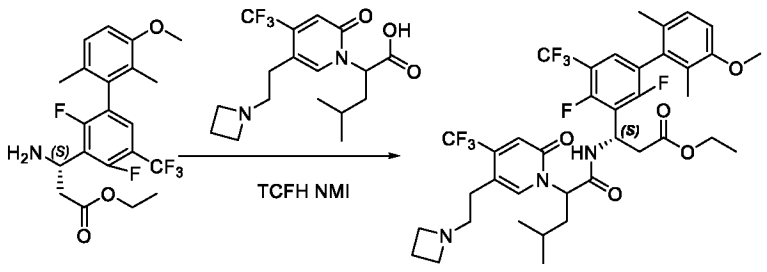
1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (40–60% CH_3CN) с получением diastereomeric products **ID-P1** (72 mg) and **ID-P2** (96 mg) as white solids.

ID-P1 ESI 702,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,18 – 7,03 (m, 3H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 5,83 – 5,75 (m, 1H), 5,69 (t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,28 – 3,13 (m, 2H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,64 (d, *J* = 15,1 Гц, 1H), 2,24 (t, *J* = 7,4 Гц, 7H), 2,04 – 1,89 (m, 8H), 1,88 – 1,76 (m, 2H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 0,98 – 0,88 (m, 6H).

ID-P2 ESI 702,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,71 (s, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 3H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 5,95 – 5,86 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,41 – 3,31 (m, 2H), 2,95 – 2,74 (m, 3H), 2,52 – 2,39 (m, 1H), 2,36 – 2,17 (m, 7H), 2,01 (d, *J* = 6,7 Гц, 6H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,93 – 0,83 (m, 6H).

3–75. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения IE-P1 и IE-P2)

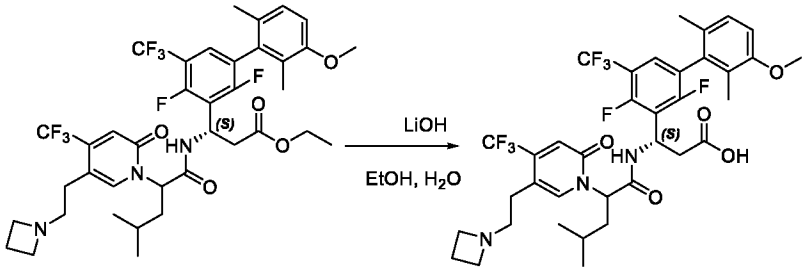
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(3S)-3-амино-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (150 мг, 0,35 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,41 ммоль), TCFH (213 мг, 0,76 ммоль) и NMI (156 мг, 1,9 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при 50 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке

C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (180 мг). Выход 66,4 % (ESI 774,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (180 мг, 0,23 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (30 мг, 0,7 ммоль) в EtOH (2 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (35–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IE-P1** (46 мг) и **IE-P2** (53 мг) в виде белых твердых веществ.

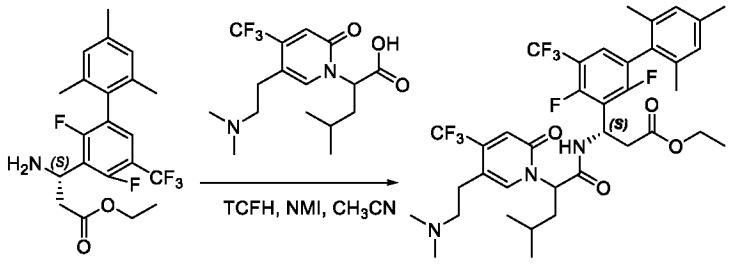
IE-P1 ESI 746,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 2H), 5,76 – 5,65 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 7,9 Гц, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 2,95 – 2,88 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,76 – 2,69 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 2H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,85 (t, *J* = 30,1 Гц, 6H), 1,41 – 1,32 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Гц, 6H).

IE-P2 ESI 746,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,92 (d, *J* = 6,3 Гц, 2H), 5,96 – 5,84 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,43 – 3,31 (m, 2H), 2,96 – 2,74 (m, 3H),

2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,53 – 2,39 (m, 2H), 1,98 – 1,82 (m, 7H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 0,92 – 0,83 (m, 6H).

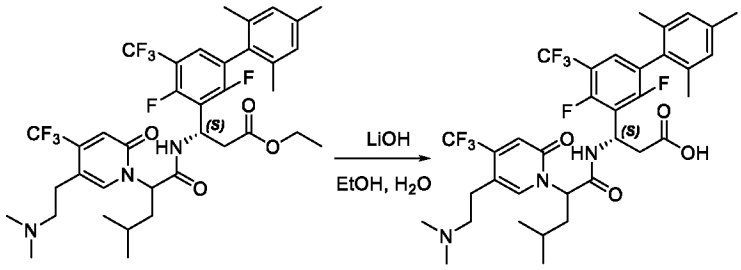
3–76. Получение (3S)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения IF-P1 и IF-P2)

Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (210 мг, 0,5 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (200 мг, 0,57 ммоль), TCFH (364 мг, 1,3 ммоль) и NMI (246 мг, 3,0 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) с получением этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого твердого вещества (330 мг). Выход 88,5 % (ESI 746,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2,4-Дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



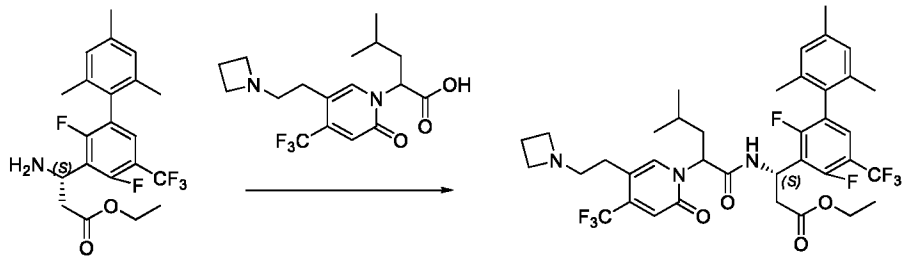
Этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (330 мг, 0,44 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (56 мг, 1,34 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–58% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IF-P1** (96 мг) и **IF-P2** (94 мг) в виде белых твердых веществ.

IF-P1 ESI 718,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,94 (d, *J* = 3,7 Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,76 – 5,65 (m, 2H), 3,12 – 3,04 (m, 2H), 2,99 – 2,88 (m, 3H), 2,80 – 2,70 (m, 7H), 2,29 (s, 3H), 2,06 – 1,92 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 7,0 Гц, 6H).

IF-P2 ESI 718,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,85 – 5,76 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,25 – 3,09 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,90 – 2,81 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 3,1 Гц, 6H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,36 – 1,27 (m, 1H), 0,92 – 0,82 (m, 6H).

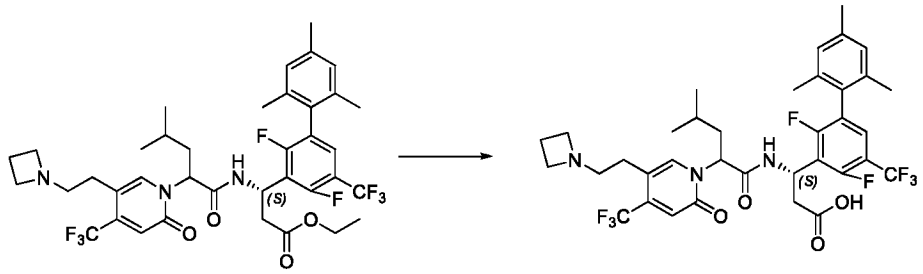
3–77. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения IG-P1 и IG-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,41 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (173 мг, 0,41 ммоль), NMI (0,5 мл) и TCFH (364 мг, 1,30 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–90% CH_3CN) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (150 мг). Выход 54% (ESI 758,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



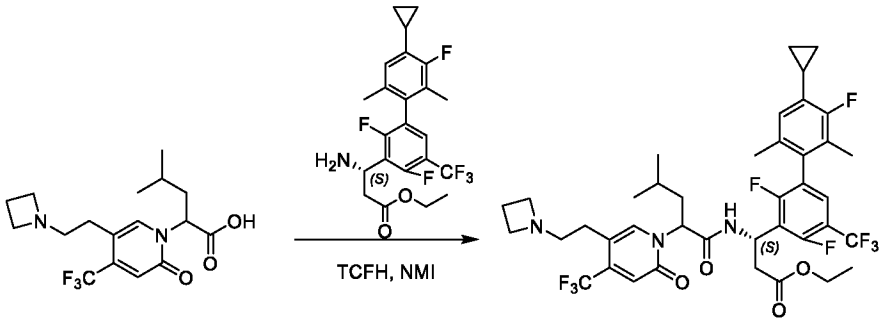
(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (150 мг, 0,19 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (42 мг, 1,00 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (0,4 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–70% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IG-P1** (33,0 мг) и **IG-P2** (51,0 мг) в виде белых твердых веществ.

IG-P1 ESI 730,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,79 – 5,65 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,27 – 3,20 (m, 2H), 3,00 – 2,69 (m, 4H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,83 (m, 8H), 1,52 – 1,28 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Гц, 6H).

IG-P2 ESI 730,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,00 – 5,83 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,50 – 3,33 (m, 2H), 2,99 – 2,75 (m, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,02 – 1,84 (m, 7H), 1,77 – 1,64 (m, 1H), 1,46 – 1,19 (m, 1H), 1,03 – 0,80 (m, 6H).

3–78. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения IH-P1 и IH-P2)

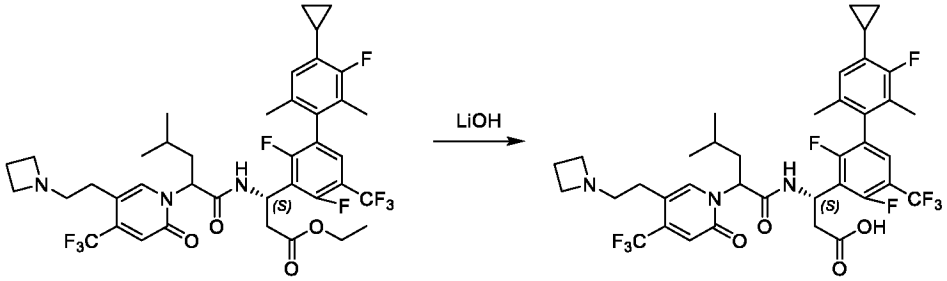
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(3*S*)-3-амино-3-(4'-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (80 мг, 0.17 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (120 мг, 0,33 ммоль), TCFH (74 мг, 0,26 ммоль) и 1-метилимидазола (57 мг, 0,70 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-

циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (100 мг) в виде коричневого твердого вещества. Выход 71,4 % (ESI 802,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



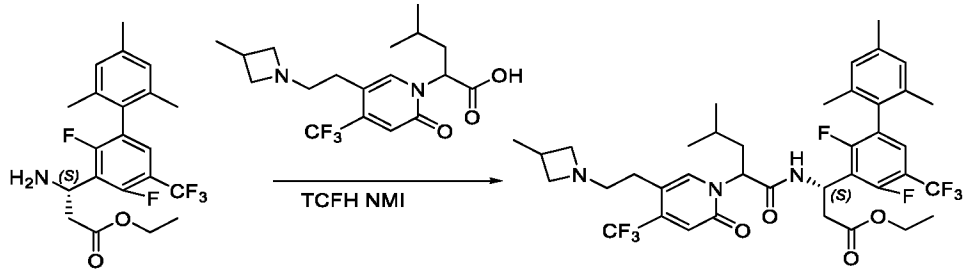
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (100 мг, 0,13 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (27 мг, 0,65 ммоль) в MeOH (5 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 6~7 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали с посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IH-P1** (13,8 мг) и **IH-P2** (16,7 мг) в виде белых твердых веществ.

IH-P1 ESI 774,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 6,71 – 6,68 (m, 1H), 5,74 – 5,67 (m, 2H), 4,02 (t, J = 7,8 Гц, 4H), 3,30 – 3,26 (m, 2H), 2,93 – 2,70 (m, 4H), 2,48 – 2,38 (m, 2H), 2,12 – 1,96 (m, 3H), 1,93 – 1,91 (m, 3H), 1,86 – 1,82 (m, 3H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 1,01– 0,92 (m, 8H), 0,75 – 0,69 (m, 2H).

IH-P2 ESI 774,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 5,87– 5,91 (m, 1H), 5,63 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,12 (t, J = 8,0 Гц, 4H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 2,93 – 2,77 (m, 3H), 2,63– 2,58 (m, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 2,13– 2,06 (m, 1H), 1,95 – 1,88 (m, 7H), 1,75 – 1,68 (m, 1H), 1,37 – 1,29 (m, 1H), 1,02 – 0,97 (m, 2H), 0,91 – 0,86(m, 6H), 0,77 – 0,74 (m, 2H).

3–79. Получение (3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропановой кислоты (соединения II-P1 и II-P2)

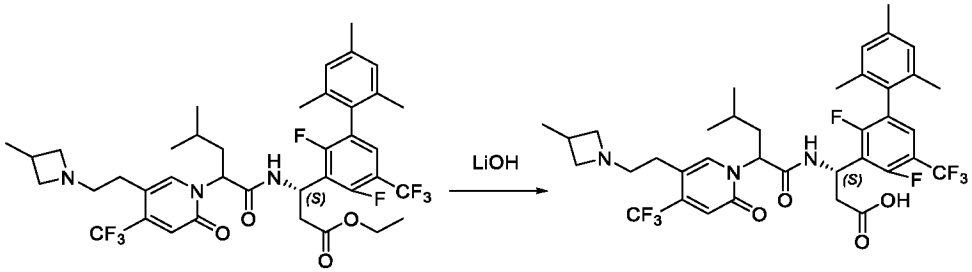
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,29 ммоль), 4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты (108 мг, 0,29 ммоль), *TCFH* (120 мг, 0,43 ммоль) и NMI (119 мг, 1,45 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 20~95%) с получением этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (150 мг). Выход 67% (ESI 772,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2,4-Дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-

(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропановая кислота



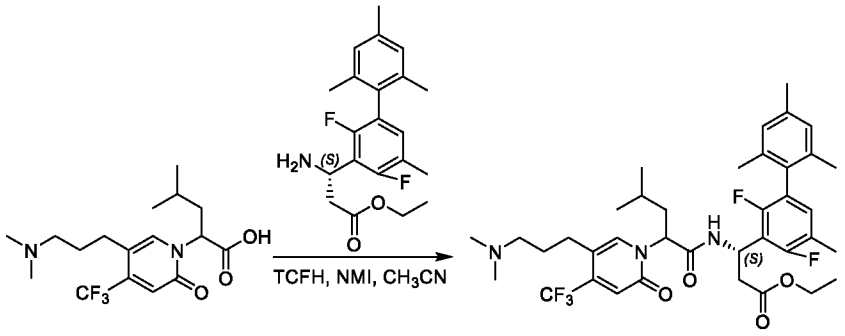
Этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропаноат (150 мг, 0,19 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (24 мг, 0,57 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (20–85% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **II-P1** (33 мг) и **II-P2** (49 мг) в виде белых твердых веществ.

II-P1 ESI 744,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,77 – 5,61 (m, 2H), 4,12 (t, *J* = 9,2 Гц, 2H), 3,67 (t, *J* = 8,8 Гц, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 3,00 – 2,78 (m, 4H), 2,76 – 2,67 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,45 – 1,30 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,96 – 0,84 (m, 6H).

II-P2 ESI 744,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,89 – 5,82 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,20 (d, *J* = 9,9 Гц, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,02 – 2,85 (m, 4H), 2,65 – 2,53 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,84 (m, 7H), 1,75 – 1,65 (m, 1H), 1,42 – 1,18 (m, 4H), 0,95 – 0,85 (m, 6H).

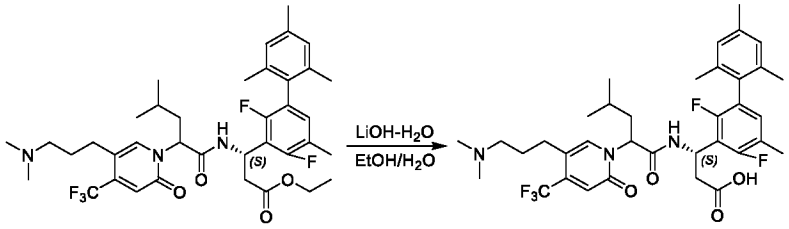
3–80. Получение (3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения IJ-P1 и IJ-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (120,0 мг, 0,33 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (119,6 мг, 0,33 ммоль), *TCFH* (138,9 мг, 0,50 ммоль) и NMI (81,3 мг, 0,99 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (160,0 мг). Выход 68% (ESI 706,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2,4-Дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (160,0 мг, 0,23 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (29,0 мг, 0,69 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством

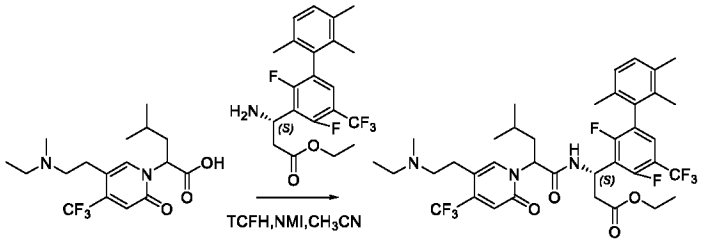
препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **IJ-P1** (52,0 мг) и **IJ-P2** (44,0 мг) в виде белых твердых веществ.

IJ-P1 ESI 678,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 6,94 – 6,75 (m, 4H), 5,78 – 5,72 (m, 2H), 3,09 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,59 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,11 – 1,96 (m, 3H), 1,97 – 1,81 (m, 7H), 1,41 – 1,26 (m, 1H), 0,95 – 0,91 (m, 6H).

IJ-P2 ESI 678,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 4H), 5,88 – 5,82 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 3,08 – 2,92 (m, 2H), 2,91 – 2,73 (m, 7H), 2,72 – 2,45 (m, 3H), 2,28 (d, *J* = 10,7 Гц, 6H), 2,03 – 1,88 (m, 9H), 1,66 – 1,58 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 0,90 – 0,83 (m, 6H).

3–81. Получение (3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения IK-P1 и IK-P2)

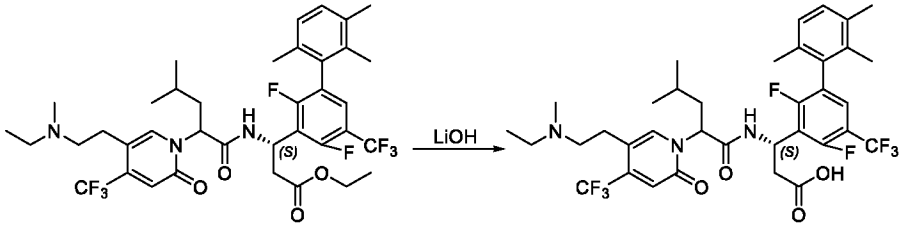
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100,0 мг, 0,28 ммоль), этил-(3S)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (116,2 мг, 0,28 ммоль), TCFH (156,8 мг, 0,56 ммоль) и NMI (91,8 мг, 1,12 ммоль) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 4:1) с получением этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-

(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде коричневого твердого вещества (110,0 мг). Выход 52% (ESI 760,7 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2,4-Дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (110 мг, 0,14 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (23,5 мг, 0,56 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **IK-P1** (34,1 мг) и **IK-P2** (29,4 мг) в виде белых твердых веществ.

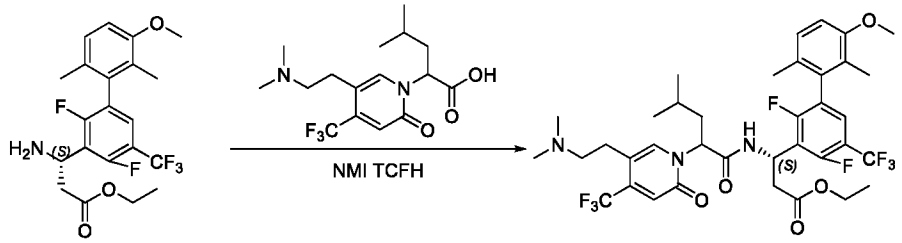
IK-P1 ESI 732,7$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 5,78 – 5,66 (m, 2H), 3,19 – 3,05 (m, 4H), 3,00 – 2,85 (m, 3H), 2,80 – 2,70 (m, 4H), 2,26 (d, *J* = 2,0 Гц, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 5H), 1,81 (d, *J* = 15,0 Гц, 3H), 1,43 – 1,32 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,3 Гц, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H).

IK-P2 ESI 732,7 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,85 – 5,75 (m, 1H), 5,71 – 5,61 (m, 1H), 3,27 – 3,09 (m, 4H), 3,00 – 2,84 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,28 (d, *J* = 2,1 Гц, 3H), 1,98 – 1,79 (m, 7H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,41 – 1,22 (m, 4H), 0,92 – 0,78 (m, 6H).

3–82. Получение (3*S*)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-

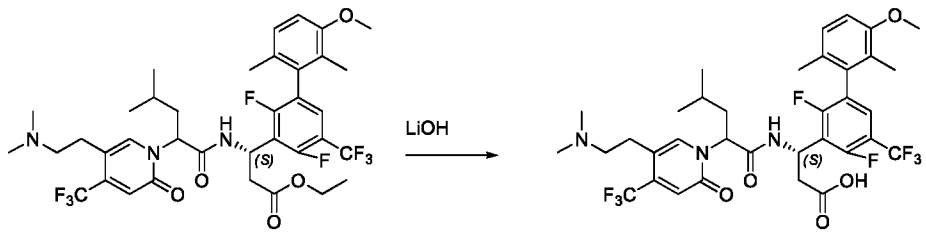
(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения IL-P1 и IL-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил 3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (122 мг, 0,35 ммоль), (3*S*)-этил-3-амино-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (150 мг, 0,35 ммоль), NMI (86 мг, 1,05 ммоль) и TCFH (147 мг, 0,53 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (180 мг). Выход 68 % (ESI 762,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-

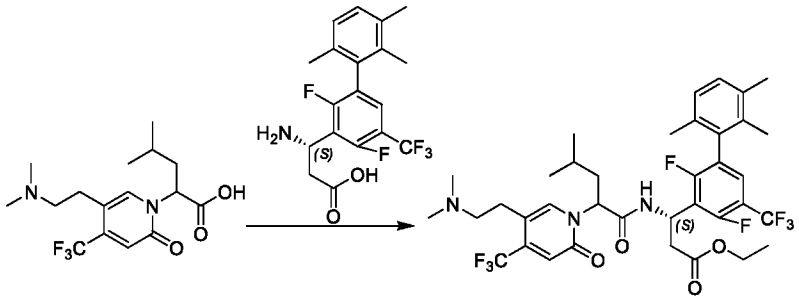
метилпентанамидо)пропаноат (180 мг, 0,24 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (40 мг, 0,96 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IL-P1** (47 мг) и **IL-P2** (57 мг) в виде белых твердых веществ.

IL-P1 ESI 734,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,92 – 6,81 (m, 2H), 5,78 – 5,63 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,19 – 3,04 (m, 2H), 3,02 – 2,87 (m, 3H), 2,83 – 2,69 (m, 7H), 2,09 – 1,93 (m, 2H), 1,93 – 1,73 (m, 6H), 1,45 – 1,33 (m,1H), 0,93 (t, *J* = 7,1 Гц, 6H).

IL-P2 ESI 734,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,00 – 6,84 (m, 2H), 5,86 – 5,77 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,26 – 3,06 (m, 2H), 3,01 – 2,71 (m, 9H), 2,78 – 2,50 (m, 1H), 2,02 – 1,80 (m, 7H), 1,80 – 1,55 (m, 1H), 1,53 – 1,22 (m, 1H), 0,97 – 0,77 (m, 6H).

3–83. Получение (3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения IM-P1 и IM-P2)

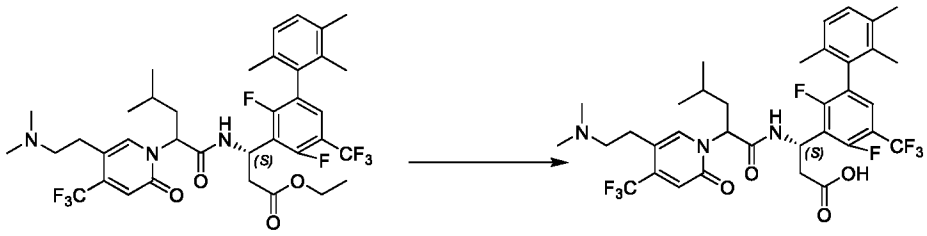
Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,29 ммоль), (3*S*)-этил-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,29

ммоль), NMI (0,5 мл) и TCFH (378 мг, 1,35 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–90% CH_3CN) с получением (3*S*)-этил-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде белого твердого вещества (130 мг). Выход 60% (ESI 746,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2,4-Дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2,4-дифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (130 мг, 0,17 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (42 мг, 1,00 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–70% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IM-P1** (35,0 мг) и **IM-P2** (30,0 мг) в виде белых твердых веществ.

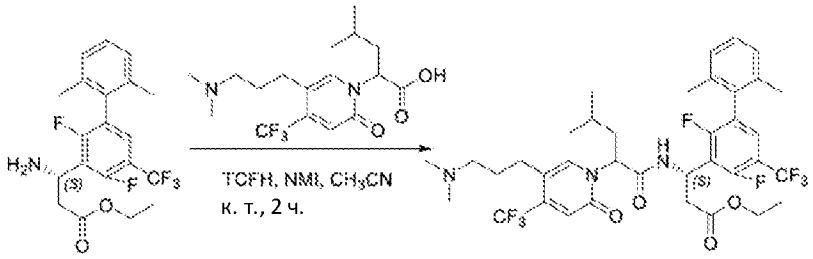
IM-P1 ESI 718,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 4,1 Гц, 1H), 5,76 – 5,62 (m, 2H), 3,17 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 3H), 2,75 (d, *J* = 14,0 Гц, 7H), 2,27 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H), 2,04 – 1,88 (m, 5H), 1,82 (d, *J* = 15,0 Гц, 3H), 1,43 – 1,23 (m, 1H), 1,00 – 0,86 (m, 6H).

IM-P2 ESI 718,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,89 – 5,76 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,26 – 3,11 (m, 2H), 2,97 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 7H),

2,73 – 2,60 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,00 – 1,84 (m, 7H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,39 – 1,23 (m, 1H), 0,95 – 0,82 (m, 6H).

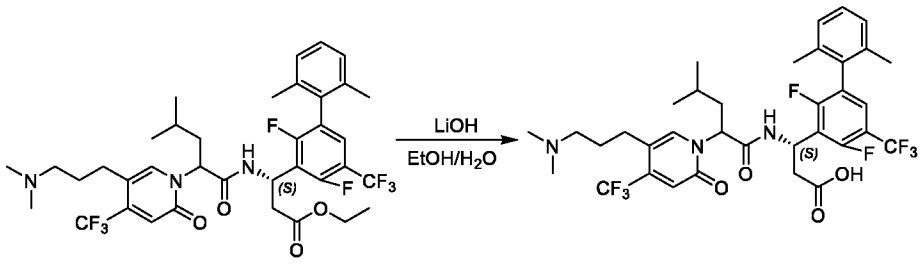
3–84. Получение (3S)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (IN-P1 и IN-P2)

Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(S)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (136 мг, 0,34 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (120 мг, 0,30 ммоль), TCFH (168 мг, 0,60 ммоль) и NMI (123 мг, 1,5 ммоль) в CH_3CN (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: CH_3OH, 0~85%) с получением этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (120 мг). Выход 43,3% (ESI 746,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2,4-Дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (120 мг, 0,16 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (17 мг, 0,40 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–65% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IN-P1** (33 мг) и **IN-P2** (36 мг) в виде белых твердых веществ.

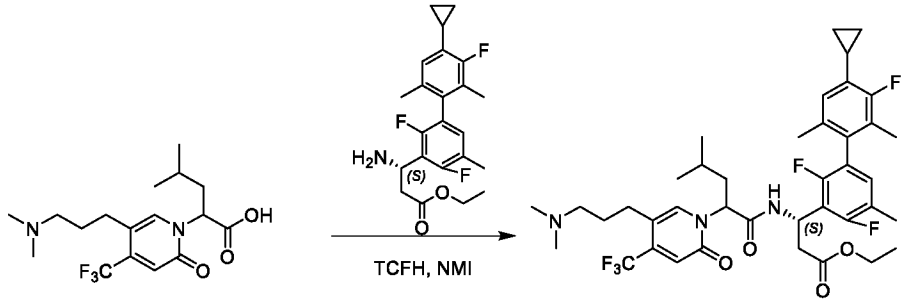
IN-P1 ESI 718,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,38 (m, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,16 (m, *J* = 7,7, 6,3 Гц, 3H), 6,80 (s, 1H), 5,75 (m, *J* = 16,2, 8,0 Гц, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,95 (m, *J* = 15,7, 9,3 Гц, 1H), 2,81 (s, 6H), 2,77 – 2,59 (m, 3H), 2,08 – 1,89 (m, 10H), 1,34 (s, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

IN-P2 ESI 718,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,43 (m, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,27 – 7,09 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 5,82 (m, *J* = 10,0, 4,8 Гц, 1H), 5,62 (m, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,17 – 2,97 (m, 2H), 2,91 – 2,80 (m, 3H), 2,80 (s, 4H), 2,69 – 2,54 (m, 3H), 2,20 – 1,81 (m, 9H), 1,73 – 1,53 (m, 1H), 1,31 (m, *J* = 13,3, 6,6 Гц, 1H), 0,86 (m, *J* = 9,8, 6,7 Гц, 6H).

3–85. Получение (3*S*)-3-(4'-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты

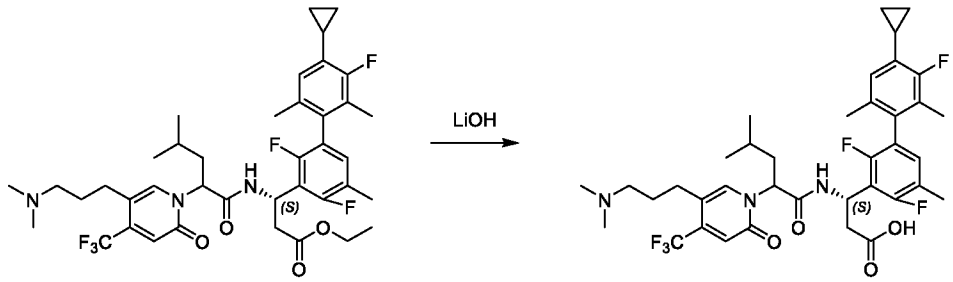
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4'-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-

(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(3*S*)-3-амино-3-(4'-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (197 мг, 0,48 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (160 мг, 0,44 ммоль), *TCFH*(185 мг, 0,66 ммоль) и 1-метилимидазола (144 мг, 1,76 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4'-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата (230 мг) в виде желтого твердого вещества. Выход 70,0% (ESI 750,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4'-Циклопропил-2,3',4-трифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(4'-циклопропил-2,3',4-трифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (230 мг, 0,31 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (51,6 мг, 1,23 ммоль) в MeOH (5 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 6~7 с помощью 2 н. HCl.

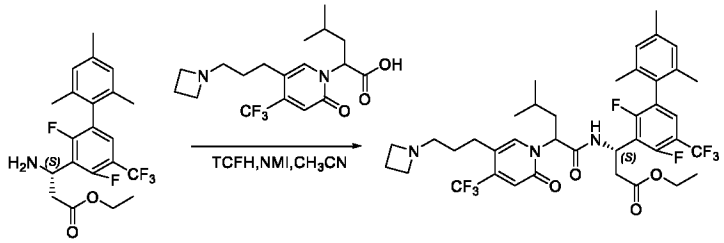
Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IO-P1** (79,7 мг) и **IO-P2** (60,6 мг) в виде белых твердых веществ.

IO-P1 ESI 722,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 6,86 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,65 – 6,63 (m, 1H), 5,77 – 5,71(m, 2H), 3,07 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 2,96 – 2,90 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,73 – 2,59 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 – 1,82 (m, 11H), 1,38 – 1,32 (m, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 8H), 0,77 – 0,70(m, 2H).

IO-P2 ESI 722,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,90 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,67 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 5,85 – 5,85 (m, 1H), 5,57 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 3,14 – 3,11 (m, 2H), 2,89 – 2,78 (m, 7H), 2,68 – 2,52 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,14 – 1,89 (m, 10H), 1,66 – 1,57 (m, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 1,03 – 0,92 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,8 Гц, 6H), 0,76 – 0,70 (m, 2H).

3–86. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения IP-P1 и IP-P2)

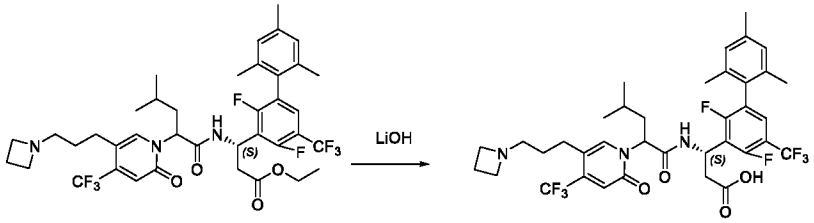
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (112,0 мг, 0,27 ммоль), 2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100,0 мг, 0,27 ммоль), TCFH (151,2 мг, 0,54 ммоль) и NMI (88,6 мг, 1,08 ммоль) в CH_3CN (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством колонки с силикагелем

(DCM:MeOH 4:1) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде коричневого твердого вещества (130,0 мг). Выход 63% (ESI 772,6 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(3-(Азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (130 мг, 0,17 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (28,6 мг, 0,68 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **IP-P1** (38,0 мг) и **IP-P2** (42,0 мг) в виде белых твердых веществ.

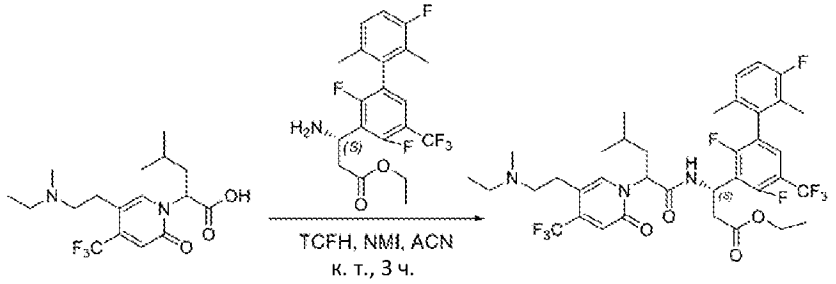
IP-P1 ESI 744,7 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 5,74 (d, *J* = 4,1 Гц, 2H), 4,08 (t, *J* = 7,7 Гц, 4H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,97 – 2,89 (m, 1H), 2,71 – 2,58 (m, 3H), 2,45 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,06 – 1,91 (m, 5H), 1,83 (d, *J* = 43,4 Гц, 5H), 1,34 (s, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H).

IP-P2 ESI 744,7 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,90 (d, *J* = 55,2 Гц, 3H), 5,87 – 5,78 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 4H), 3,19 – 2,97 (m, 2H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,69 – 2,54 (m, 3H), 2,50 – 2,37 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,71 (m, 9H), 1,73 – 1,53 (m, 1H), 1,39 – 1,20 (m, 1H), 0,89 – 0,72 (m, 6H).

3–87. Получение (*3S*)-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-

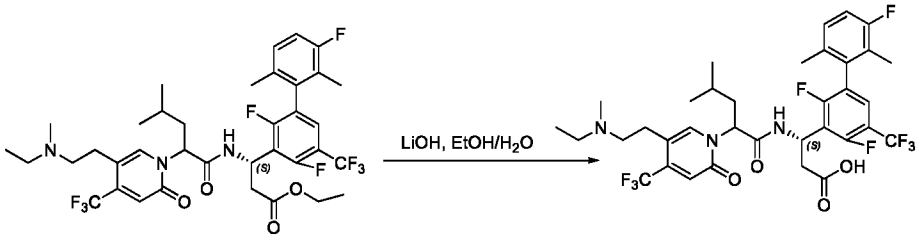
диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения IQ-P1 и IQ-P2)

Стадия 1. (*3S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (*3S*)-этил-3-амино-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (118 мг, 0,28 ммоль), 2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль), TCFH (157 мг, 0,56 ммоль) и NMI (69 мг, 0,84 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 97:3) с получением (*3S*)-этил-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (120 мг). Выход 55% (ESI 764,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (*3S*)-3-(2-(5-(2-(Этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



(*3S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-

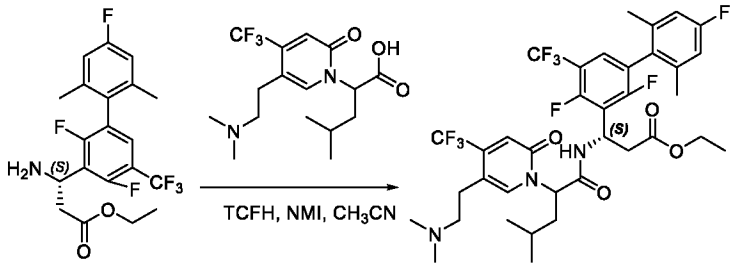
диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (100 мг, 0,13 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (27 мг, 0,65 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали n vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IQ-P1** (30,3 мг) и **IQ-P2** (23,1 мг) в виде белых твердых веществ.

IQ-P1 ESI 736,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,2 Гц 1H), 7,13 – 7,10 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,8 Гц 1H), 6,81 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,72 – 5,68 (m, 2H), 3,15 – 3,08 (m, 4H), 2,97 – 2,92 (m, 3H), 2,79 – 2,74 (m, 4H), 2,02 – 1,87 (m, 8H), 1,38 – 1,35 (m, 1H), 1,28 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H), 0,93 – 0,90 (m, 6H).

IQ-P2 ESI 736,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,78 – 5,75 (m, 1H), 5,68 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,28 – 3,08 (m, 4H), 2,97 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,72 – 2,70 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 3,2 Гц, 3H), 1,93 – 1,90 (m, 3H), 1,86 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,37 – 1,22 (m, 4H), 0,87 – 0,85(m, 6H).

3–88. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения IR-P1 и IR-P2)

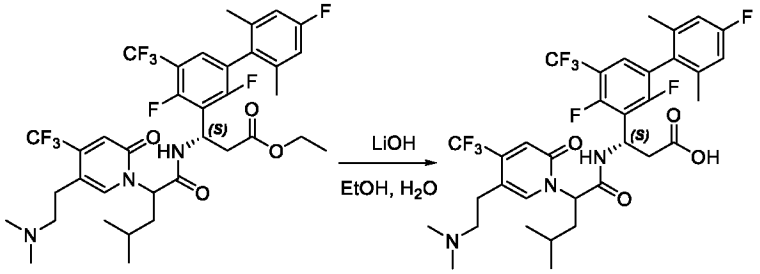
Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(S)-3-амино-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (100 мг, 0,24 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,29 ммоль),

TCFH (150 мг, 0,52 ммоль) и NMI (106 мг, 1,3 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) с получением этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (110 мг). Выход 61,1% (ESI 750,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3S)-3-(2,4-дифтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (110 мг, 0,15 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (13 мг, 0,3 ммоль) в EtOH (2 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (35–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IR-P1** (32 мг) и **IR-P2** (39 мг) в виде белых твердых веществ.

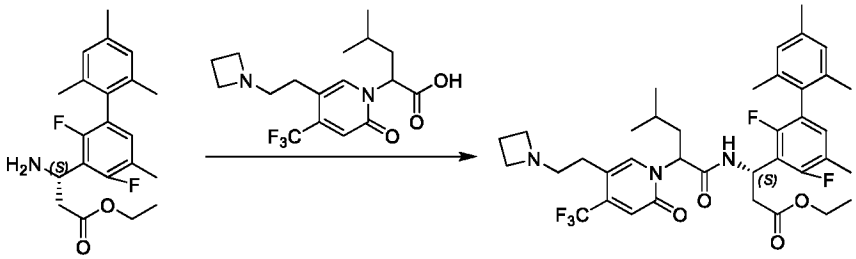
IR-P1 ESI 722,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,79 – 5,62 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,02 – 2,88 (m, 3H), 2,85 – 2,68 (m, 7H), 2,11 – 1,84 (m, 8H), 1,45 – 1,36 (m, 1H), 1,02 – 0,88 (m, 6H).

IR-P2 ESI 722,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 9,9 Гц, 3H), 5,80 (dd, J = 9,9, 5,6 Гц, 1H), 5,65 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3,25 – 3,14 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,91 – 2,73 (m, 7H), 2,67 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 2,03

(d, *J* = 2,6 Гц, 6H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,78 – 1,69 (m, 1H), 1,36 – 1,27 (m, 1H), 0,95 – 0,79 (m, 6H).

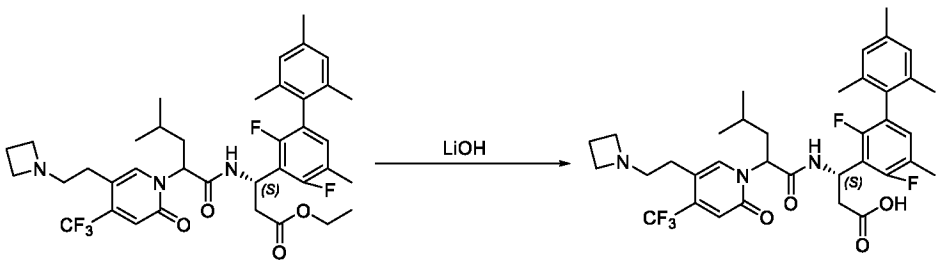
3–89. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения IS-P1 и IS-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (240 мг, 0,66 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата (240 мг, 0,66 ммоль), NMI (0,5 мл) и TCFH (378 мг, 1,35 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–90% CH_3CN) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (290 мг). Выход 62% (ESI 704,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



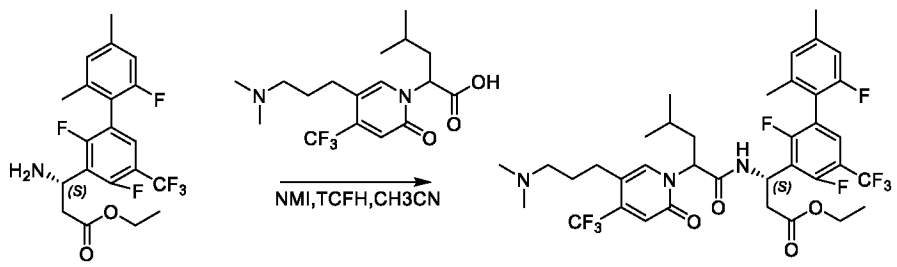
(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат (290 мг, 0,41 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (86 мг, 2,05 ммоль) в MeOH (5 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–70% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IS-P1** (66,0 мг) и **IS-P2** (93,0 мг) в виде белых твердых веществ.

IS-P1 ESI 675,9$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 5,83 – 5,71 (m, 1H), 5,67 (t, *J* = 6,1 Гц, 1H), 3,99 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,27 – 3,18 (m, 2H), 2,94 – 2,78 (m, 3H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,47 – 2,34 (m, 2H), 2,26 (d, *J* = 15,9 Гц, 6H), 2,06 – 1,93 (m, 5H), 1,90 (s, 3H), 1,50 – 1,29 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,1 Гц, 6H).

IS-P2 ESI 676,0 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,68 (s, 1H), 7,02 – 6,85 (m, 4H), 5,97 – 5,87 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,47 – 3,32 (m, 2H), 2,97 – 2,72 (m, 3H), 2,54 – 2,39 (m, 3H), 2,28 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H), 2,00 – 1,87 (m, 7H), 1,79 – 1,66 (m, 1H), 1,46 – 1,26 (m, 1H), 0,94 – 0,80 (m, 6H).

3–90. Получение получение (3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения IT-P1 и IT-P2)

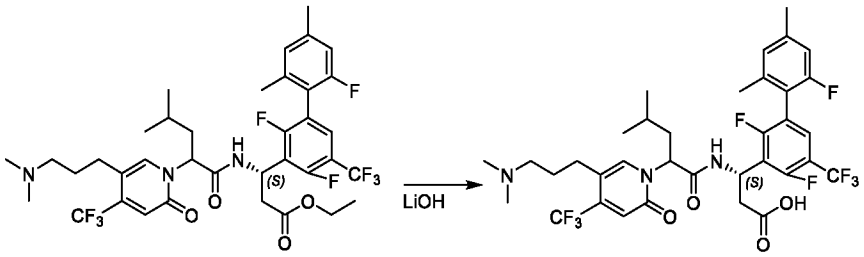
Стадия 1. Этил-этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(3*S*)-3-амино-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (120,0 мг, 0,29 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-

оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (105,0 мг, 0,29 ммоль), TCFH (123,2 мг, 0,44 ммоль) и NMI (118,9 мг, 1,45 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (160,0 мг). Выход 73% (ESI 764,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(3-(Диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



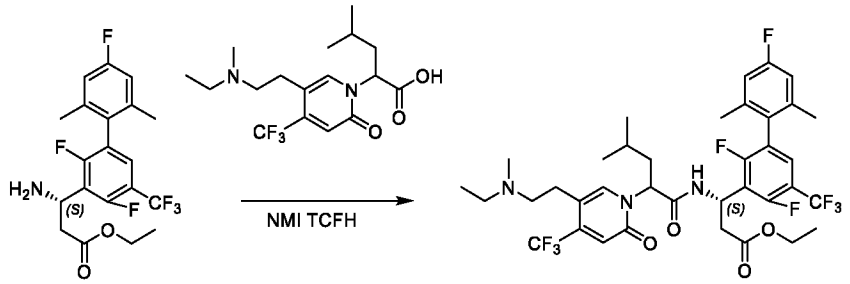
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (160,0 мг, 0,21 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (26,5 мг, 0,63 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **IT-P1** (30,0 мг) и **IT-P2** (49,0 мг) в виде белых твердых веществ.

IT-P1 ESI 736,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 – 6,75 (m, 2H), 5,84 – 5,67 (m, 2H), 3,08 (t, *J* = 8,1 Гц, 2H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,83 – 2,55 (m, 9H), 2,35 (s, 3H), 2,13 – 1,82 (m, 7H), 1,40 – 1,27 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

IT-P2 ESI 736,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 – 6,80 (m, 2H), 5,84 – 5,75 (m, 1H), 5,70 – 5,60 (m, 1H), 3,15 – 2,96 (m, 2H), 2,93 – 2,72 (m, 7H), 2,70 – 2,59 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,15 – 1,84 (m, 6H), 1,75 – 1,55 (m, 1H), 1,37 –1,15 (m, 1H), 0,92 – 0,80 (m, 6H).

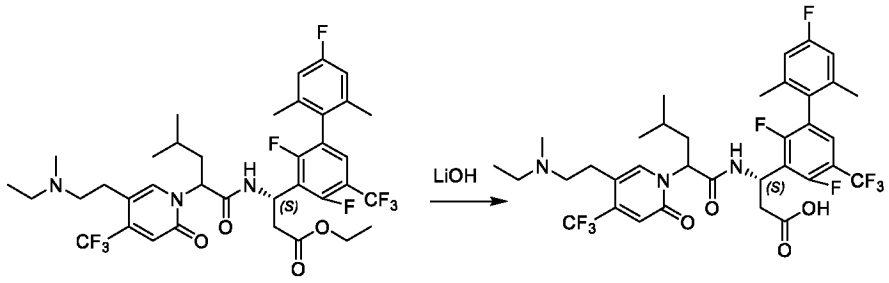
3–91. Получение получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения IU-P1 и IU-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,29 ммоль), 2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,29 ммоль), TCFH (162,4 мг, 0,58 ммоль) и NMI (119,0 мг, 1,45 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 20~90%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (160,0 мг). Выход 73% (ESI 764,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



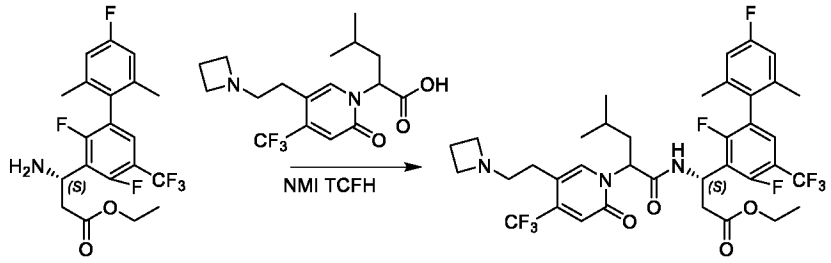
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(этил(метил)амино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (160,0 мг, 0,21 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (26,5 мг, 0,63 ммоль) в EtOH (3 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–90% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **IU-P1** (34,0 мг) и **IU-P2** (32,0 мг) в виде белых твердых веществ.

IU-P1 ESI 736,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,93 – 6,75 (m, 3H), 5,78 – 5,65 (m, 2H), 3,22 – 3,04 (m, 4H), 3,02 – 2,88 (m, 3H), 2,83 – 2,70 (m, 4H), 2,07 – 1,86 (m, 8H), 1,43 – 1,23 (m, 4H), 0,94 (t, *J* = 6,8 Гц, 6H).

IU-P2 ESI 736,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,96 – 6,81 (m, 3H), 5,83 – 5,74 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,27 – 3,09 (m, 4H), 2,97 (t, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,92 – 2,63 (m, 5H), 2,03 (d, *J* = 3,5 Гц, 6H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,37 – 1,25 (m, 4H), 0,94 – 0,81 (m, 6H)

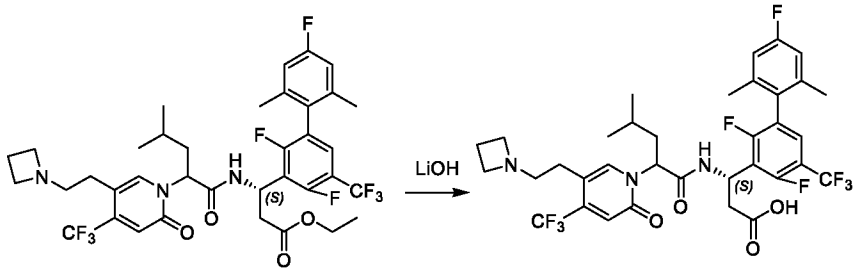
3–92. Получение получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения IV-P1 и IV-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (120,0 мг, 0,29 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (103,0 мг, 0,29 ммоль), TCFH (162,4 мг, 0,58 ммоль) и NMI (118,9 мг, 1,45 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 20~80%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (180,0 мг). Выход 82,6% (ESI 762,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (180,0 мг, 0,24 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH\cdot H_2O$ (30,2 мг, 0,72 ммоль) в EtOH (3 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством

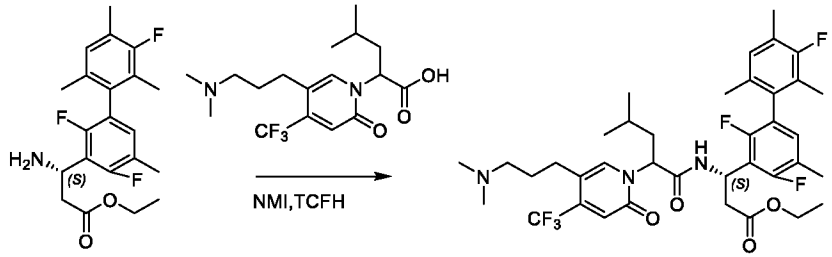
препаративной HPLC A (30–90% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **IV-P1** (34,0 мг) и **IV-P2** (27,0 мг) в виде белых твердых веществ.

IV-P1 ESI 734,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,97 – 6,78 (m, 3H), 5,78 – 5,60 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 7,8 Гц, 4H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,97 – 2,80 (m, 3H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,53 – 2,38 (m, 2H), 2,08 – 1,90 (m, 8H), 1,45 – 1,31 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Гц, 6H).

IV-P2 ESI 734,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 3H), 5,95 – 5,85 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,12 (t, *J* = 7,9 Гц, 4H), 3,50 – 3,34 (m, 2H), 2,96 – 2,73 (m, 3H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,52 – 2,40 (m, 2H), 2,03 (d, *J* = 1,7 Гц, 6H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 1H), 0,95 – 0,82 (m, 6H).

3–93. Получение получение (3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения IW-P1 и IW-P2)

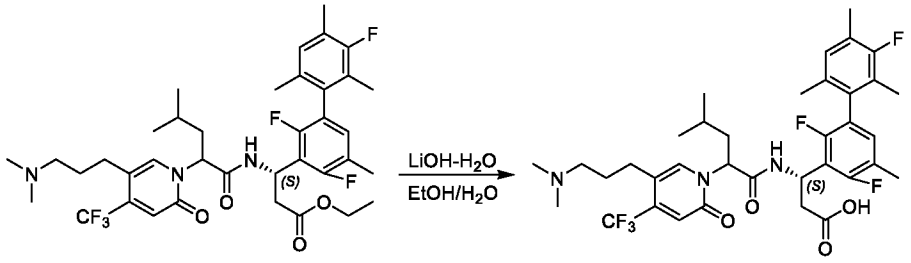
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(3*S*)-3-амино-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (170 мг, 0,45 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (151 мг, 0,54 ммоль), *TCFH* (213,2 мг, 0,76 ммоль) и NMI (177 мг, 2,16 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 20~95%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-

(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (210,0 мг). Выход 65% (ESI 724,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(3-(Диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (210,0 мг, 0,29 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (36,5 мг, 0,87 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (20–85% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **IW-P1** (68 мг) и **IW-P2** (52 мг) в виде белых твердых веществ.

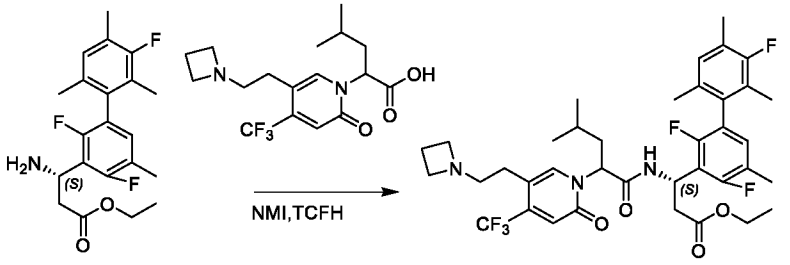
IW-P1 ESI 696,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 3H), 5,83 – 5,69 (m, 2H), 3,09 (t, *J* = 7,9 Гц, 2H), 3,00 – 2,90 (m, 1H), 2,81 (d, *J* = 0,8 Гц, 6H), 2,73 – 2,58 (m, 3H), 2,26 (d, *J* = 1,3 Гц, 6H), 2,15 – 1,78 (m, 10H), 1,43 – 1,30 (m, 1H), 1,00 – 0,90 (m, 6H).

IW-P2 ESI 696,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,02 – 6,79 (m, 3H), 5,89 – 5,79 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,09 – 2,95 (m, 2H), 2,91 – 2,71 (m, 7H), 2,70 – 2,47 (m, 3H), 2,32 – 2,19 (m, 6H), 2,07 – 1,83 (m, 9H), 1,67 – 1,55 (m, 1H), 1,37 – 1,27 (m, 1H), 0,90 – 0,80 (m, 6H).

3–94. Получение получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-

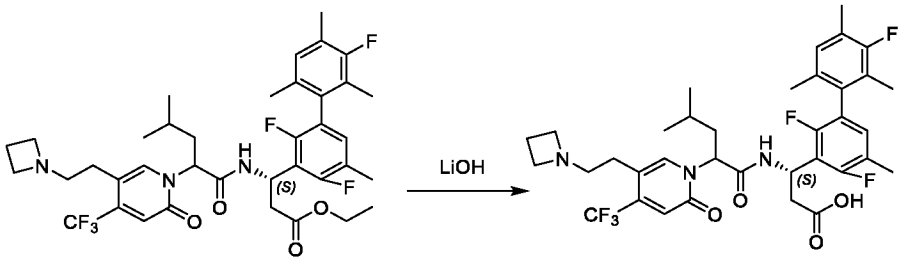
2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения IX-P1 и IX-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(3*S*)-3-амино-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (170 мг, 0,45 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (162 мг, 0,45 ммоль), NMI (0,5 мл) и TCFH (241 мг, 0,86 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (50–80% CH3CN) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (200 мг). Выход 62% (ESI 722,1 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-

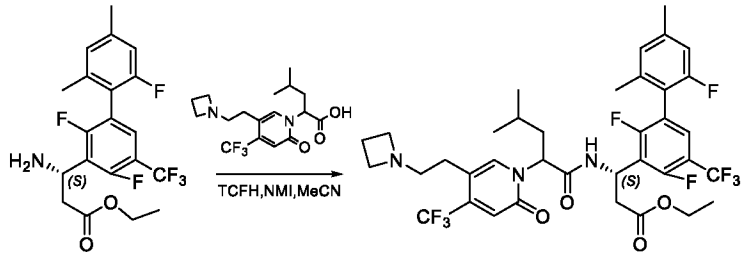
3-ил)пропаноат (200 мг, 0,28 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (35 мг, 0,84 ммоль) в MeOH (3,0 мл) и H_2O (1,0 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (50–80% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IX-P1** (42,0 мг) и **IX-P2** (53,0 мг) в виде белых твердых веществ.

IX-P1 ESI 694,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,01 – 6,77 (m, 3H), 5,84 – 5,58 (m, 2H), 4,00 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,95 – 2,80 (m, 3H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 3,4 Гц, 6H), 2,04 – 1,80 (m, 8H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,1 Гц, 6H).

IX-P2 ESI 694,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 3H), 5,97 – 5,85 (m,1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,10 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,47 – 3,34 (m, 2H), 2,96 – 2,73 (m, 3H), 2,57 – 2,37 (m, 3H), 2,31 – 2,17 (m, 6H), 1,99 – 1,84 (m, 7H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,42 – 1,30 (m, 1H), 0,93 – 0,82 (m, 6H).

3–95. Получение ((3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения IY-P1 и IY-P2)

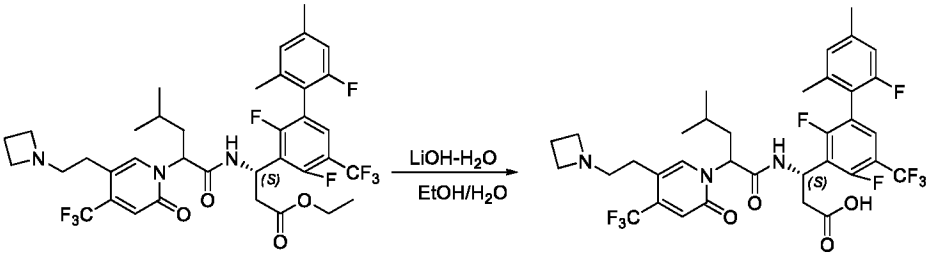
Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (115 мг, 0,32 ммоль), (3*S*)-этил-3-амино-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,29 ммоль), NMI (71 мг, 0,87 ммоль) и TCFH (98 мг, 0,35 ммоль) в CH_3CN (4 мл)

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (140 мг). Выход 64% (ESI 762,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. ((3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (140 мг, 0,19 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (32 мг, 0,76 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IY-P1** (36 мг) и **IY-P2** (51 мг) в виде белых твердых веществ.

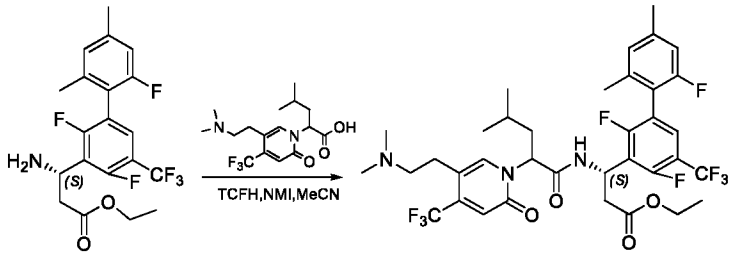
IY-P1 ESI 734,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 5,79 – 5,67 (m, 2H), 4,12 – 3,97 (m, 4H), 3,35 – 3,12 (m, 2H), 3,00 – 2,66 (m, 4H), 2,52 – 2,27 (m, 5H), 2,16 – 1,88 (m, 5H), 1,44 – 1,30 (m, 1H), 0,98 – 0,90 (m, 6H).

IY-P2 ESI 734,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,55 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 – 6,85 (m, 2H), 5,97 – 5,82 (m, 1H), 5,66 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 4,12 (t, J = 8,0 Гц, 4H), 3,45 – 3,31 (m, 2H), 2,97 – 2,76 (m, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,53 – 2,39

(m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,40 – 1,27 (m, 1H), 0,95 – 0,81 (m, 6H).

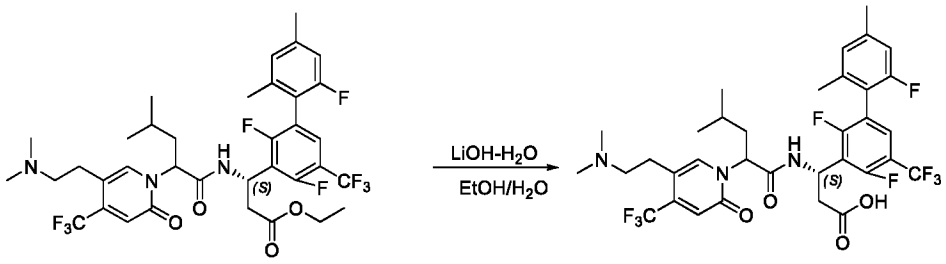
3–96. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения IZ-P1 и IZ-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (110 мг, 0,32 ммоль), (3*S*)-этил-3-амино-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,29 ммоль), NMI (71 мг, 0,87 ммоль) и TCFH (98 мг, 0,35 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (140 мг). Выход 65% (ESI 750,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



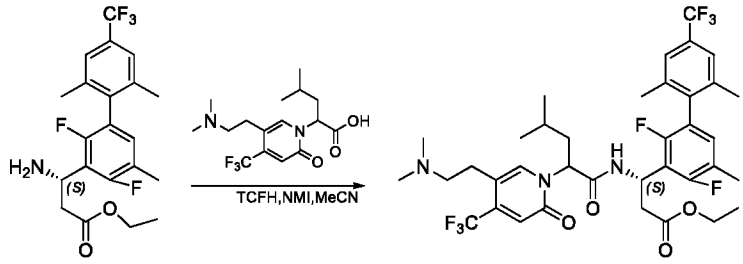
(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,2',4-трифтор-4',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (140 мг, 0,19 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (32 мг, 0,76 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **IZ-P1** (38 мг) и **IZ-P2** (52 мг) в виде белых твердых веществ.

IZ-P1 ESI 722,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,56 – 7,36 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 5,79 – 5,64 (m, 2H), 3,18 – 3,03 (m, 2H), 3,02 – 2,87 (m, 3H), 2,81 – 2,69 (m, 7H), 2,35 (s, 3H), 2,12 – 1,90 (m, 5H), 1,48 – 1,31 (m, 1H), 0,99 – 0,87 (m, 6H).

IZ-P2 ESI 722,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 5,87 – 5,77 (m, 1H), 5,73 – 5,63 (m, 1H), 3,27 – 3,06 (m, 2H), 3,01 – 2,92 (m, 2H), 2,91 – 2,73 (m, 7H), 2,73 – 2,60 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 1,97 – 1,63 (m, 2H), 1,43 – 1,20 (m, 1H), 0,98 – 0,82 (m, 6H).

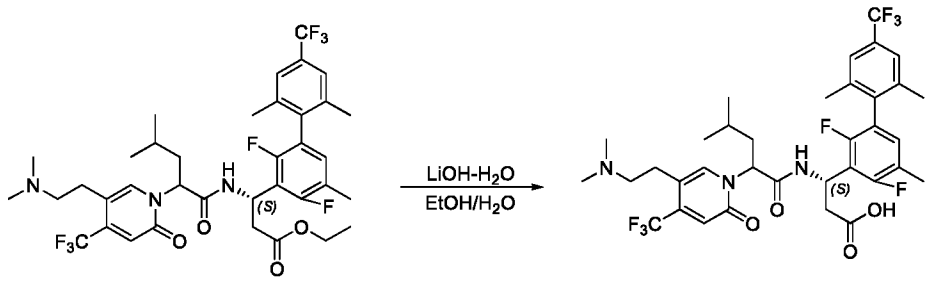
3–97. Получение (3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения JA-P1 и JA-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь (*S*)-этил-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (170 мг, 0,41 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (140 мг, 0,41 ммоль), NMI (100 мг, 1,23 ммоль) и TCFH (140 мг, 0,49 ммоль) в CH_3CN (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (200 мг). Выход 66% (ESI 746,1 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2,4-Дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (200 мг, 0,27 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (45 мг, 1,08 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством

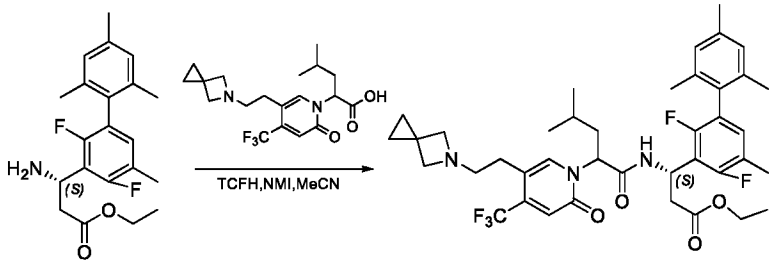
препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JA-P1** (56 мг) и **JA-P2** (65 мг) в виде белых твердых веществ.

JA-P1 ESI 718,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,4 Гц, 2H), 6,92 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,75 – 5,65 (m, 2H), 3,17 – 2,83 (m, 5H), 2,82 – 2,65 (m, 7H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02 – 1,91 (m, 5H), 1,54 – 1,27 (m, 1H), 0,93 (t, J = 6,8 Гц, 6H).

JA-P2 ESI 718,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,98 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,88 – 5,84 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,29 – 3,09 (m, 2H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 7H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,09 (d, *J* = 3,4 Гц, 6H), 1,95 – 1,68 (m, 2H), 1,40 – 1,25 (m, 1H), 0,92 – 0,82 (m, 6H).

3–98. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения JB-P1 и JB-P2)

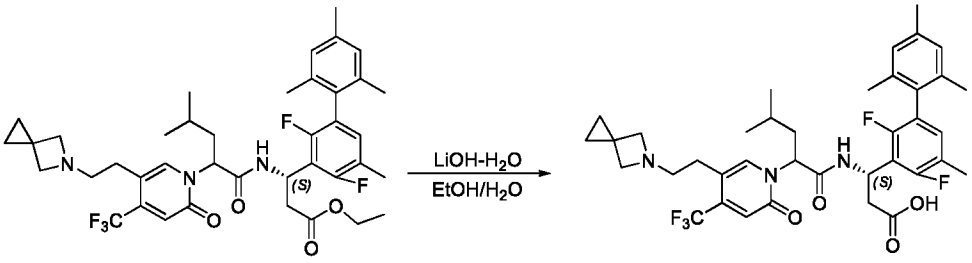
Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (*S*)-этил-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата (160 мг, 0,43 ммоль), 2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,39 ммоль), NMI (100 мг, 1,17 ммоль) и TCFH (130 мг, 0,47 ммоль) в CH_3CN (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-

метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (210 мг). Выход 75% (ESI 730,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



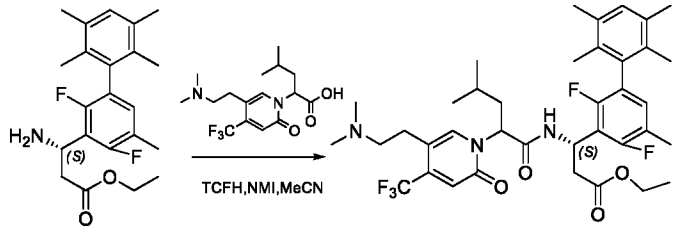
(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат (210 мг, 0,29 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (37 мг, 0,87 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JB-P1** (50 мг) и **JB-P2** (55 мг) в виде белых твердых веществ.

JB-P1 ESI 702,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,97 – 6,76 (m, 4H), 5,80 – 5,61 (m, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 3,12 – 2,81 (m, 3H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 5H), 1,89 (s, 3H), 1,58 – 1,26 (m, 1H), 0,98 – 0,89 (m, 6H), 0,72 (s, 4H).

JB-P2 ESI 702,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,07 – 6,86 (m, 4H), 5,96 – 5,89 (m, 1H), 5,64 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 4,34 – 4,02 (m, 4H), 3,66 – 3,37 (m, 2H), 3,11 – 2,71 (m, 3H), 2,56 – 2,48 (m, 1H), 2,37 – 2,19 (m, 6H), 2,10 – 1,87 (m, 7H), 1,77 – 1,60 (m, 1H), 1,46 – 1,30 (m, 1H), 1,00 – 0,64 (m, 10H).

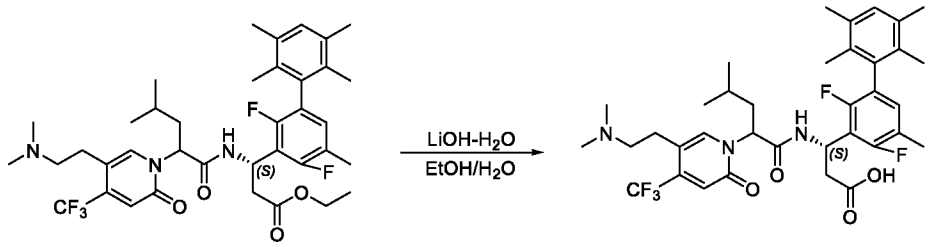
3–99. Получение (3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',3',5,5',6'-пентаметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения JC-P1 и JC-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2,4-дифтор-2',3',5,5',6'-пентаметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь (*S*)-этил-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',3',5,5',6'-пентаметилбифенил-3-ил)пропаноата (160 мг, 0,43 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,43 ммоль), NMI (110 мг, 1,29 ммоль) и TCFH (150 мг, 0,52 ммоль) в CH_3CN (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2,4-дифтор-2',3',5,5',6'-пентаметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (200 мг). Выход 69% (ESI 706,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2,4-Дифтор-2',3',5,5',6'-пентаметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2,4-дифтор-2',3',5,5',6'-пентаметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (200 мг, 0,28 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (47 мг, 1,12 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl.

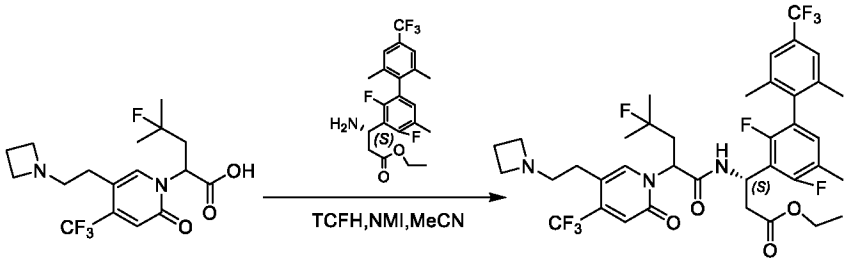
Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JC-P1** (56 мг) и **JC-P2** (64 мг) в виде белых твердых веществ.

JC-P1 ESI 678,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 5,84 – 5,63 (m, 2H), 3,18 – 2,89 (m, 5H), 2,79 – 2,65 (m, 7H), 2,32 – 2,17 (m, 9H), 1,98 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,47 – 1,34 (m, 1H), 0,95 (t, *J* = 6,9 Гц, 6H).

JC-P2 ESI 678,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 5,91 – 5,84 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 3,09 – 2,92 (m, 2H), 2,89 – 2,73 (m, 7H), 2,70 – 2,52 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,99 – 1,82 (m, 7H), 1,83 – 1,61 (m, 1H), 1,49 – 1,25 (m, 1H), 0,94 – 0,84 (m, 6H).

3–100. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения JD-P1 и JD-P2)

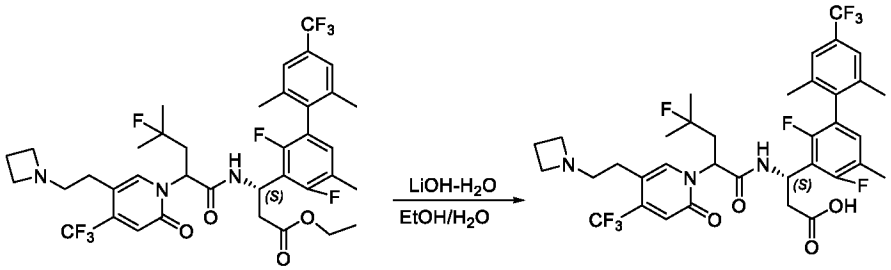
Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,26 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,29 ммоль), NMI (64 мг, 0,78 ммоль) и TCFH (90 мг, 0,32 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) с получением

(3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (80 мг). Выход 39% (ESI 776,1 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (80 мг, 0,10 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (17 мг, 0,40 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JD-P1** (17 мг) и **JD-P2** (15 мг) в виде белых твердых веществ.

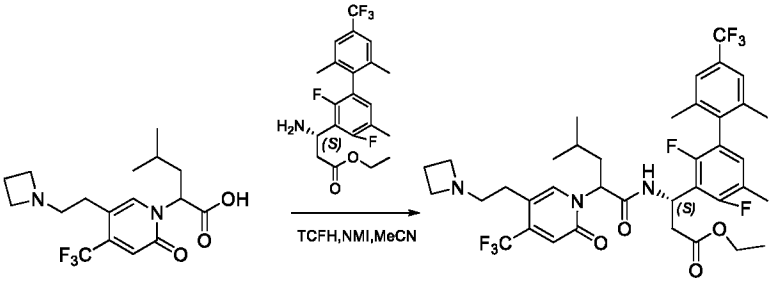
JD-P1 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,93 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,08 – 5,62 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,30 – 3,18 (m, 3H), 2,98 – 2,75 (m, 3H), 2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,58 – 2,36 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,45 – 1,28 (m, 6H).

JD-P2 ESI 748,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,99 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,95 – 5,88 (m, 1H), 5,78 (t, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,11 (t, *J* = 7,9 Гц, 4H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 3,00 – 2,69 (m, 3H), 2,64 – 2,38 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,36 – 1,24 (m, 6H).

3–101. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-

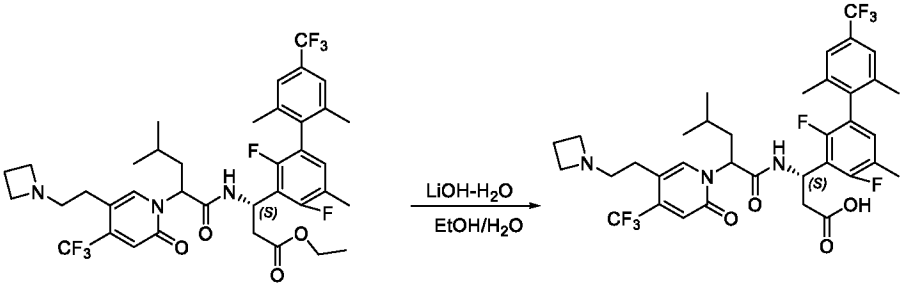
триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения JE-P1 и JE-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (160 мг, 0,44 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (180 мг, 0,44 ммоль), NMI (110 мг, 1,32 ммоль) и TCFH (150 мг, 0,53 ммоль) в CH_3CN (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (180 мг). Выход 54% (ESI758,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



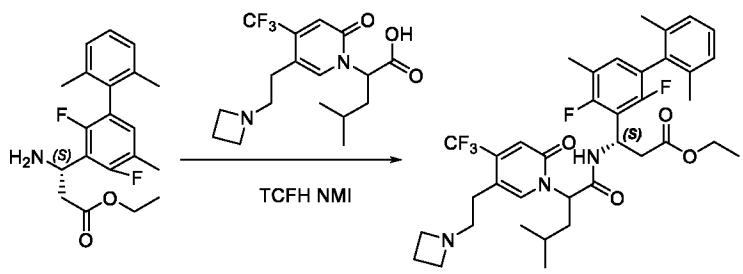
(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (180 мг, 0,24 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (30 мг, 0,72 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JE-P1** (48 мг) и **JE-P2** (55 мг) в виде белых твердых веществ.

JE-P1 ESI 730,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 6,94 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,79 – 5,63 (m, 2H), 4,02 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,35 – 3,20 (m, 2H), 2,98 – 2,80 (m, 3H), 2,72 – 2,63 (m, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 5H), 1,50 – 1,28 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,1 Гц, 6H).

JE-P2 ESI 730,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 6,99 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,96 – 5,88 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,11 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 2,97 – 2,73 (m, 3H), 2,60 – 2,38 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,10 (d, *J* = 2,6 Гц, 6H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,51 – 1,22 (m, 1H), 0,92 – 0,83 (m, 6H).

3–102. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения JF-P1 и JF-P2)

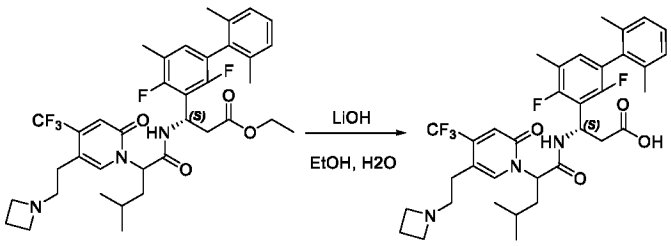
Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (240 мг, 0,6 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-

(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (253 мг, 0,66 ммоль), TCFH (336 мг, 1,2 ммоль) и NMI (246 мг, 3,0 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (280 мг). Выход 67,7% (ESI 690,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (280 мг, 0,41 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (50 мг, 1,2 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (35–58% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JF-P1** (74 мг) и **JF-P2** (81 мг) в виде белых твердых веществ.

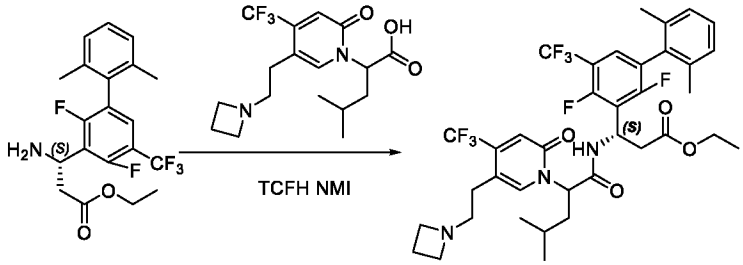
JF-P1 ESI 662,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,17 – 7,03 (m, 3H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 5,78 – 5,71 (m, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 2,94 – 2,79 (m, 3H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,48 – 2,36 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 8H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Гц, 6H).

JF-P2 ESI 662,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 3H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 5,97 – 5,88 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,47 –

3,33 (m, 2H), 2,93 – 2,74 (m, 3H), 2,59 – 2,40 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 2,4 Гц, 6H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,42 – 1,30 (m, 1H), 0,92 – 0,83 (m, 6H).

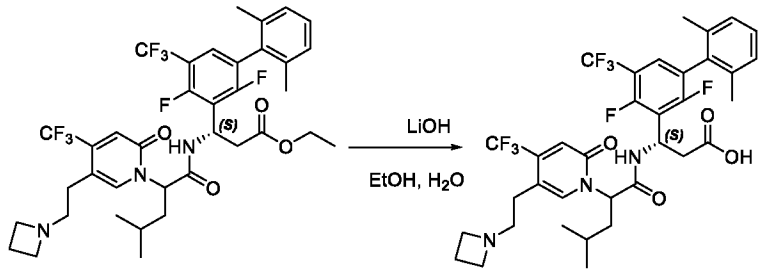
3–103. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения JG-P1 и JG-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (240 мг, 0,6 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (230 мг, 0,58 ммоль), TCFH (325 мг, 1,16 ммоль) и NMI (238 мг, 2,9 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) с получением этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (250 мг). Выход 58,0% (ESI 744,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



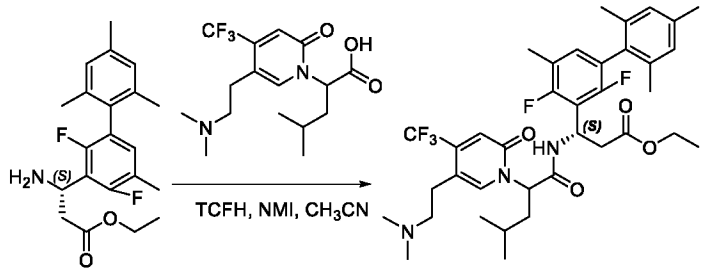
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (250 мг, 0,34 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (58 мг, 1,37 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (40–61% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JG-P1** (72 мг) и **JG-P2** (78 мг) в виде белых твердых веществ.

JG-P1 ESI 716,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,77 – 5,66 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,28 (s, 2H), 2,92 (M, 1H), 2,84 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,95 (d, *J* = 13,7 Гц, 3H), 1,38 (s, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Гц, 6H).

JG-P2 ESI 716,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,91 (M, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,12 (t, *J* = 7,8 Гц, 4H), 3,47 – 3,32 (m, 2H), 2,95 – 2,77 (m, 3H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,50 – 2,40 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 2,2 Гц, 6H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,75 – 1,67 (m, 1H), 1,39 – 1,28 (m, 1H), 0,92 – 0,84 (m, 6H).

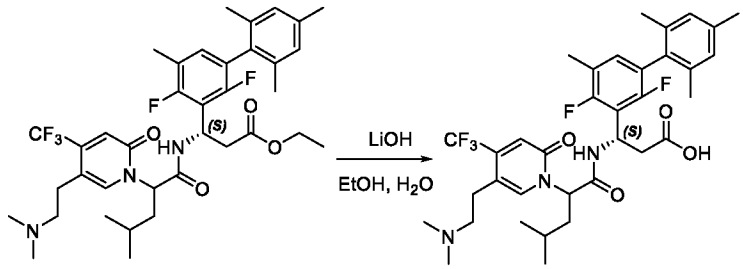
3–104. Получение (3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения JH-P1 и JH-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (220 мг, 0,61 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (250 мг, 0,65 ммоль), TCFH (364 мг, 1,3 ммоль) и NMI (266 мг, 3,25 ммоль) в CH_3CN (4,5 мл) перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~80%) с получением этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого твердого вещества (300 мг). Выход 71,1% (ESI 692,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2,4-Дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



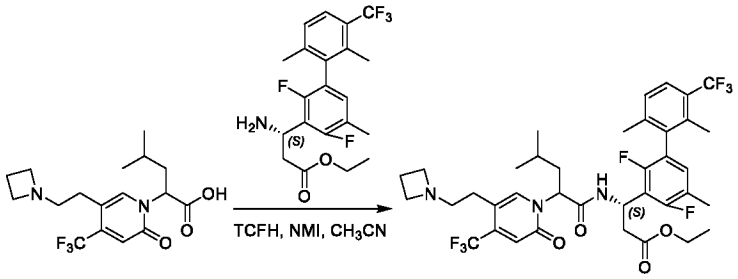
Этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (300 мг, 0,43 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (56 мг, 1,34 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (35–62% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JH-P1** (113 мг) и **JH-P2** (87 мг) в виде белых твердых веществ.

JH-P1 ESI 664,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 6,96 – 6,77 (m, 4H), 5,81 – 5,63 (m, 2H), 3,10 (d, *J* = 21,9 Гц, 2H), 2,98 – 2,86 (m, 3H), 2,76 – 2,63 (m, 7H), 2,25 (d, *J* = 19,9 Гц, 6H), 2,01 – 1,92 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,44 – 1,35 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,8 Гц, 6H).

JH-P2 ESI 664,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (d, *J* = 11,6 Гц, 1H), 7,01 – 6,84 (m, 4H), 5,85 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,25 – 3,09 (m, 2H), 3,05 – 2,91 (m, 2H), 2,77 (s, 7H), 2,55 (d, *J* = 14,8 Гц, 1H), 2,28 (d, *J* = 10,3 Гц, 6H), 1,96 (d, *J* = 3,6 Гц, 6H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 1H), 0,93 – 0,81 (m, 6H).

3–105. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения JI-P1 и JI-P2)

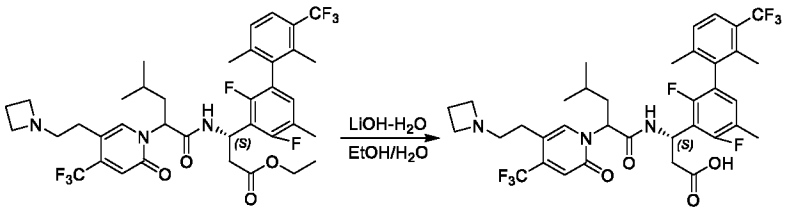
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(3*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (174,5 мг, 0,42 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150,0 мг, 0,42 ммоль), TCFH (140,3 мг, 0,50 ммоль) и NMI (137,9 мг, 1,68 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-

3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (160,0 мг). Выход 51% (ESI 758,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (160,0 мг, 0,21 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (26,4 мг, 0,63 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **JI-P1** (39,5 мг) и **JI-P2** (53,3 мг) в виде белых твердых веществ.

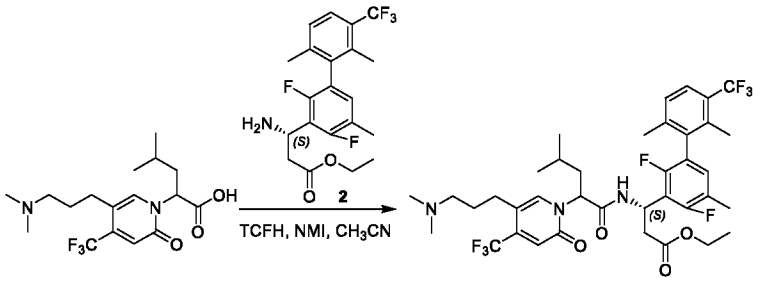
JI-P1 ESI 730,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,80 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,79 – 5,61 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,37 – 3,31 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 1H), 2,95 – 2,80 (m, 3H), 2,71 – 2,64 (m, 1H), 2,49 – 2,35 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,14 – 1,92 (m, 8H), 1,46 – 1,30 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,7 Гц, 6H).

JI-P2 ESI 730,1 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,98 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,94 – 5,88 (m, 1H), 5,64 – 5,58 (m, 1H), 4,10 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 2,96 – 2,74 (m, 3H), 2,58 – 2,37 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 2,6 Гц, 3H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,41 – 1,31 (m, 1H), 0,92 – 0,85 (m, 6H).

3–106. Получение (3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-

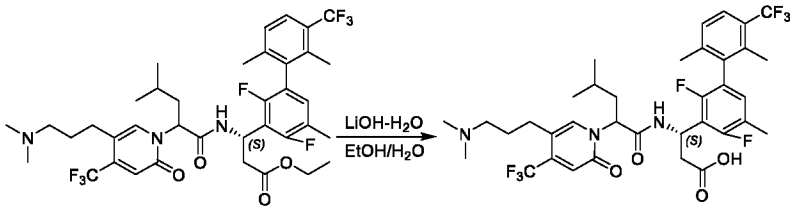
(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения JJ-P1 и JJ-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(3*S*)-3-амино-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (114,6 мг, 0,28 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (100,0 мг, 0,28 ммоль), TCFH (95,4 мг, 0,34 ммоль) и NMI (92,0 мг, 1,12 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (100,0 мг). Выход 48% (ESI 760,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2,4-Дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2,4-дифтор-2',5,6'-триметил-3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-

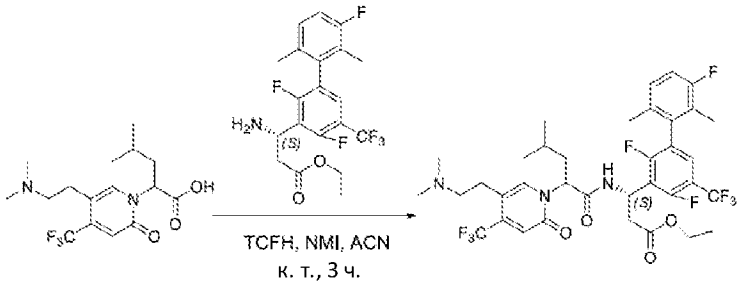
метилпентанамидо)пропаноат (100,0 мг, 0,13 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (16,4 мг, 0,39 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **JJ-P1** (6,0 мг) и **JJ-P2** (36,5 мг) в виде белых твердых веществ.

JJ-P1 ESI 732,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,77 (d, *J* = 3,4 Гц, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,81 – 5,67 (m, 2H), 3,14 – 3,00 (m, 2H), 2,97 – 2,89 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,72 – 2,58 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11 – 1,81 (m, 10H), 1,41 – 1,29 (m, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

JJ-P2 ESI 732,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 Мгц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,86 – 5,80 (m, 1H), 5,61 – 5,55 (m, 1H), 3,11 – 2,91 (m, 2H), 2,91 – 2,82 (m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,70 – 2,51 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,14 – 2,04 (m, 6H), 2,03 – 1,88 (m, 3H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 1,38 – 1,28 (m, 1H), 0,92 – 0,81 (m, 6H).

3–107. Получение (*3S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения JK-P1 и JK-P2)

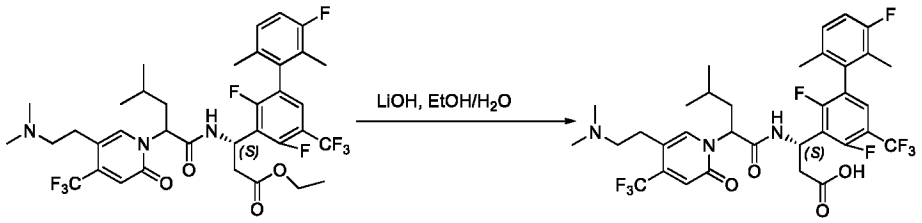
Стадия 1. (*3S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (*3S*)-этил-3-амино-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,29 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой

кислоты (100 мг, 0,29 ммоль), TCFH (157 мг, 0,56 ммоль) и NMI (69 мг, 0,84 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 97:3) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (120 мг). Выход 55% (ESI 750,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (100 мг, 0,13 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (27 мг, 0,65 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JK-P1** (30,3 мг) и **JK-P2** (23,1 мг) в виде белых твердых веществ.

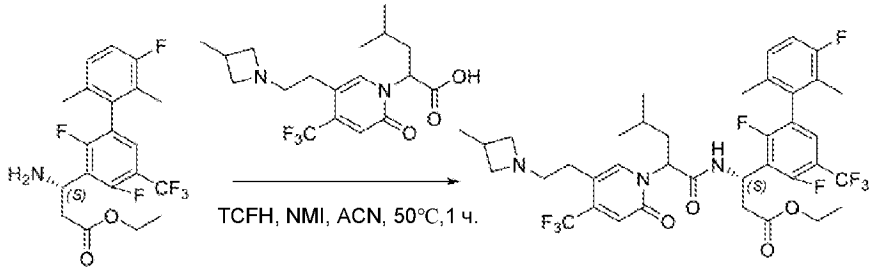
JK-P1 ESI 722,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,26 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,58 – 5,55 (m, 1H), 5,46 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 3,04 – 2,87 (m, 2H), 2,67 – 2,52 (m, 2H), 2,36 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,96 – 1,73 (m, 8H), 1,35 – 1,27 (m, 1H), 0,85 – 0,83 (m, 6H).

JK-P2 ESI 722,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,24 – 7,10 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,80 – 5,78 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 3,19 – 3,15 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,92 – 2,76 (m, 7H), 2,69 –

2,66 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 2,4 Гц, 3H), 1,97 – 1,92 (m, 3H), 1,93 – 1,86 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,33-1,30 (m, 1H), 0,88 – 0,85(m, 6H).

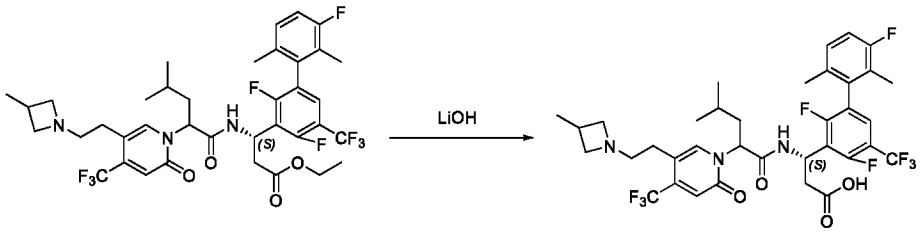
3–108. Получение (3S)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения JL-P1 и JL-P2)

Стадия 1. (3S)-Этил-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (3S)-этил-3-амино-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (120 мг, 0,28 ммоль), 4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты (105 мг, 0,28 ммоль), NMI (69 мг, 0,84 ммоль) и TCFH (117 мг, 0,42 ммоль) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 10:1) с получением (3S)-этил-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (151 мг). Выход 68,0% (ESI 776,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(4-Метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



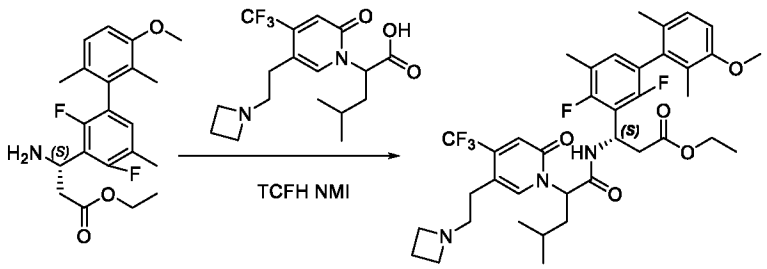
(3S)-Этил-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)-3-(2,3',4-трифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (151 мг, 0,19 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (24,5 мг, 0,58 ммоль) в EtOH (3 мл) и воде (1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (20–70% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **JL-P1** (49 мг) и **JL-P2** (51 мг) в виде белых твердых веществ.

JL-P1 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,13 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,77 – 5,65 (m, 2H), 4,13 (t, *J* = 9,2 Гц, 2H), 3,67 (t, *J* = 8,8 Гц, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,89 – 2,81 (m, 5H), 2,04 – 1,83 (m, 8H), 1,41 – 1,35 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,93 (t, *J* = 6,0 Гц, 6H).

JL-P2 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,77 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,9 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,89 – 5,81 (m, 1H), 5,66 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,13 (t, *J* = 9,2 Гц, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,96 – 2,74 (m, 4H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,00 (d, *J* = 2,2 Гц, 3H), 1,97 – 1,83 (m, 4H), 1,77 – 1,71 (m, 1H), 1,36 – 1,29 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,90 – 0,85 (m, 6H).

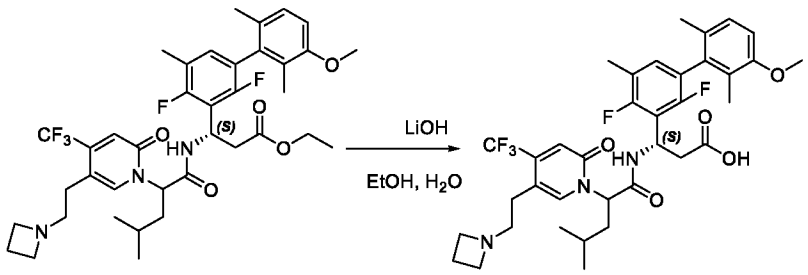
3–109. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения JM-P1 и JM-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(3S)-3-амино-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (190 мг, 0,5 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (198 мг, 0,55 ммоль), TCFH (302 мг, 1,08 ммоль) и NMI (220 мг, 2,7 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~90%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (250 мг). Выход 69,4% (ESI 720,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



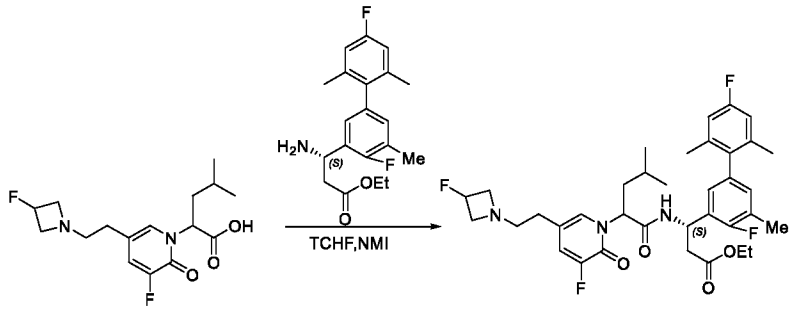
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4-дифтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (250 мг, 0,35 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (42 мг, 1 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (35–65% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JM-P1** (68 мг) и **JM-P2** (86 мг) в виде белых твердых веществ.

JM-P1 ESI 692,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,79 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 3H), 5,77 – 5,63 (m, 2H), 3,99 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 2,94 – 2,81 (m, 3H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,93 – 1,77 (m, 6H), 1,44 – 1,34 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,2 Гц, 6H).

JM-P2 ESI 692,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,96 – 6,82 (m, 3H), 5,95 – 5,87 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,12 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 2,98 – 2,73 (m, 3H), 2,56 – 2,40 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,97 – 1,88 (m, 4H), 1,86 (d, *J* = 3,0 Гц, 3H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,41 – 1,30 (m, 1H), 0,88 (dd, *J* = 10,5, 6,6 Гц, 6H).

3–110. Получение (3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (JN-P1 и JN-P2)

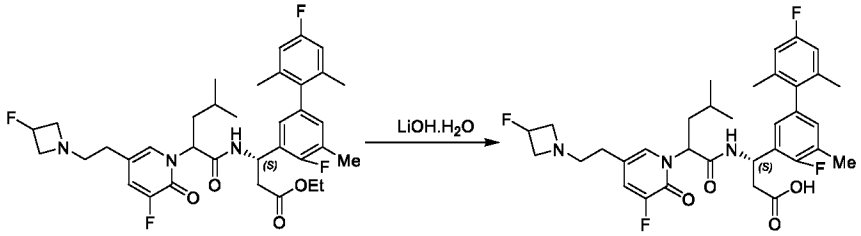
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (200,0 мг, 0,61 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (260,0 мг, 0,61 ммоль), TCHF (205,0 мг, 0,73 ммоль) и NMI (150,0 мг, 1,83 ммоль) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-

1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого твердого вещества (210,0 мг). Выход 52,5% (ESI 658,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



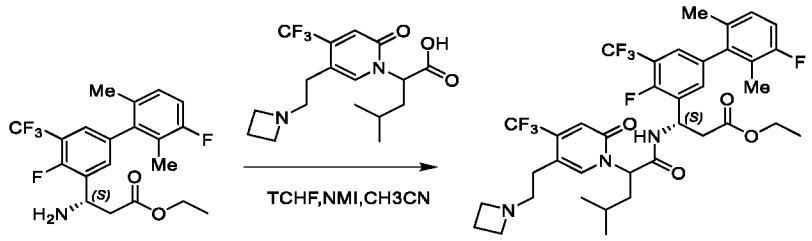
Этил-(3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (210,0 мг, 0,32 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (150,0 мг, 3,2 ммоль) в THF (4 мл) и воде (2 мл) при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **JN-P1** (81 мг) и **JN-P2** (83 мг) в виде белых твердых веществ.

JN-P1 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,30 (s, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,77 – 6,75 (m, 1H), 6,72 – 6,69 (m, 3H), 5,55 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,40 – 5,37 (m, 1H), 5,18 – 5,01 (m, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 2H), 3,66 – 3,48 (m, 2H), 3,06 – 2,99 (m, 2H), 2,66 – 2,50 (m, 4H), 2,18 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 5H), 1,78 (s, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 1H), 0,85 – 0,78 (m, 6H).

JN-P2 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 – 7,23 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,56 – 5,49 (m, 2H), 5,28 – 5,11 (m, 1H), 4,33 – 4,18 (m, 2H), 3,97 – 3,83 (m, 2H), 3,27 – 3,22 (m, 2H), 2,64 – 2,35 (m, 4H), 2,21 (d, *J* = 1,9 Гц, 3H), 1,89 – 1,82 (m, 7H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,31 – 1,21 (m, 1H), 0,83 – 0,78 (m, 6H).

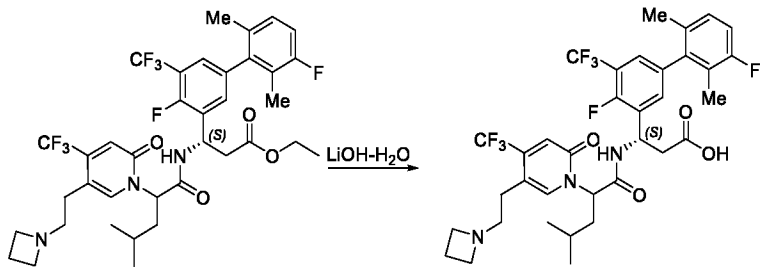
3–111. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(3',4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (230 мг, 0,57 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (205 мг, 0,57 ммоль), NMI (0,6 мл) и TCFH (241 мг, 0,86 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2,0 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (50–80% CH3CN) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (320 мг). Выход 76% (ESI 744,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (320 мг, 0,43 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (35 мг, 0,84 ммоль) в MeOH (3,0 мл) и H_2O (1,0 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Растворитель

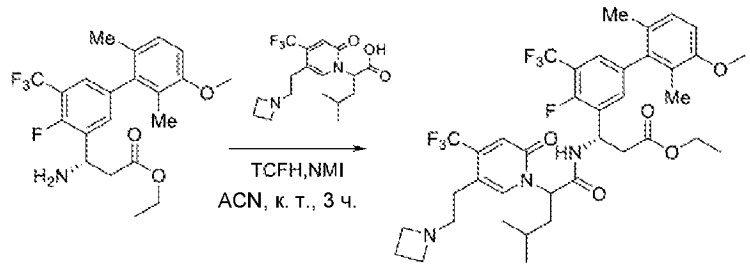
удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (50–80% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JO – P1** (100 мг) и **JO – P2** (102 мг) в виде белых твердых веществ.

JO-P1 ESI 716,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 2H), 7,18 – 7,03 (m, 1H), 6,98 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,71 (d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 5,70 – 5,50 (m, 2H), 4,05 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 2,87 – 2,65 (m, 4H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 2,08 – 1,86 (m, 5H), 1,83 – 1,68 (m, 3H), 1,47 – 1,33 (m, 1H), 0,93 – 0,85 (m, 6H).

JO-P2 ESI 716,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 7,00 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,88 – 5,78 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,13 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,49 – 3,32 (m, 2H), 2,97 – 2,73 (m, 2H), 2,70 – 2,40 (m, 4H), 2,05 – 1,85 (m, 7H), 1,73 – 1,60 (m, 1H), 1,44 – 1,26 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

3–112. Получение (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения JP-P1 и JP-P2)

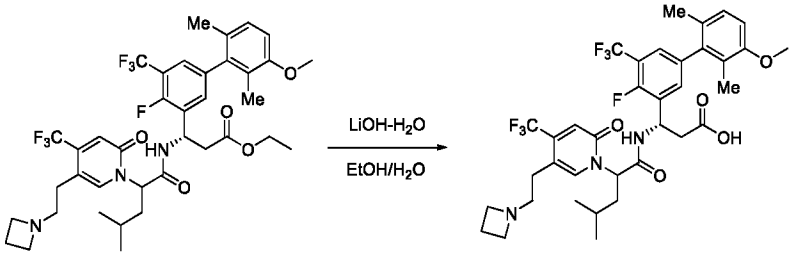
Стадия 1. (3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (200 мг, 0,48 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (173 мг, 0,48 ммоль), NMI (120 мг, 1,44 ммоль) и TCFH (160 мг, 0,58 ммоль) в CH_3CN (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой

на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) с получением (3S)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (270 мг). Выход 72% (ESI 756,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



(3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (270 мг, 0,36 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (60 мг, 1,44 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JP-P1** (75 мг) и **JP-P2** (85 мг) в виде белых твердых веществ.

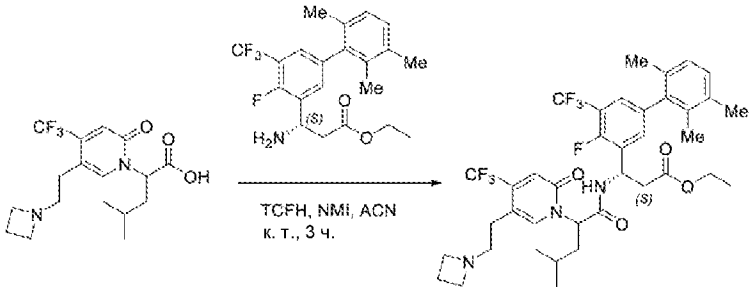
JP-P1 ESI 727,8 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,05 (t, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,87 – 6,73 (m, 2H), 5,64 – 5,59 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,29 – 3,25 (m, 2H), 2,85 – 2,69 (m, 4H), 2,47 – 2,39 (m, 2H), 2,05 – 1,94 (m, 2H), 1,91 – 1,68 (m, 6H), 1,43 – 1,37 (m, 1H), 0,94 – 0,90 (m, 6H).

JP-P2 ESI 727,8 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,89 – 6,87 (m, 2H), 5,81 – 5,78 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,13 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 2,94 – 2,42 (m, 6H), 2,00 – 1,84 (m, 7H), 1,68 – 1,61 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 0,87 – 0,85 (m, 6H).

3–113. Получение (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',3',6'-

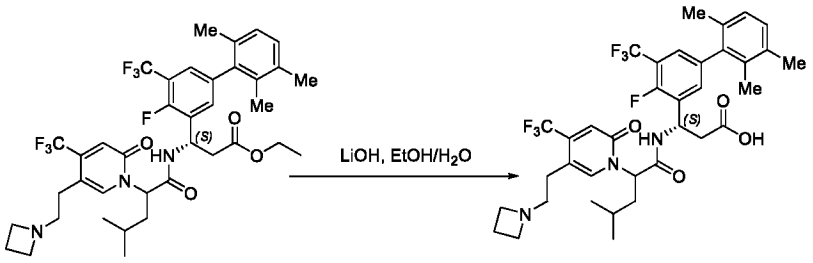
триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения JQ-P1 и JQ-P2)

Стадия 1. (S)-Этил-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (170 мг, 0,43 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (155 мг, 0,43 ммоль), TCFH (241 мг, 0,86 ммоль) и NMI (106 мг, 1,3 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 10:1) с получением (S)-этил-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (200 мг). Выход 63% (ESI 740,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



(S)-Этил-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (200 мг, 0,27 ммоль) обрабатывали с

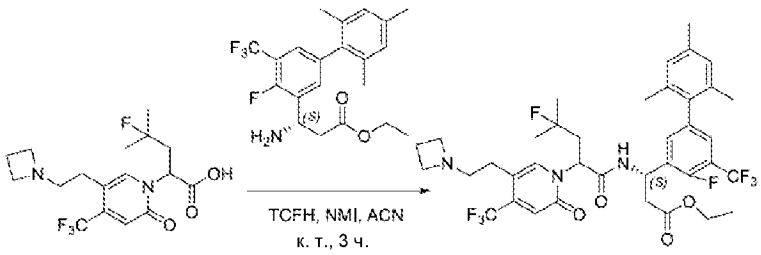
помощью LiOH-H_2O (53 мг, 1,27 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JQ-P1** (62 мг) и **JQ-P2** (87 мг) в виде белых твердых веществ.

JQ-P1 ESI 712,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,03 – 6,92 (m, 1H), 6,75 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 5,62 – 5,60 (m, 2H), 4,05 (t, J = 7,9 Гц, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,83 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 2,76 – 2,64 (m, 2H), 2,54 – 2,37 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 2H), 1,99 – 1,92 (m, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 0,94 – 0,90 (m, 6H).

JQ-P2 ESI 712,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 5,61 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 4,13 (t, J = 7,9 Гц, 4H), 3,34 – 3,29 (m, 2H), 2,91 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,68 – 2,64 (m, 1H), 2,58 – 2,38 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,98 – 1,93 (m, 7H), 1,67 – 1,64 (m, 1H), 1,39 – 1,37 (m, 1H), 0,87 (s, 6H).

3–114. Получение (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения JR-P1 и JR-P2)

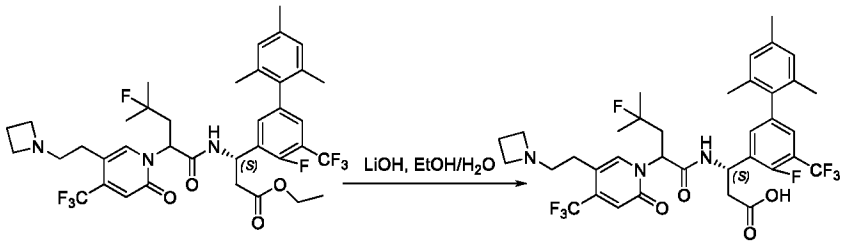
Стадия 1. (3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (170 мг, 0,43 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентановой кислоты (163 мг, 0,43

ммоль), TCFH (241 мг, 0,86 ммоль) и NMI (106 мг, 1,3 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 97:3) с получением (3S)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (100 мг). Выход 31% (ESI 758,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота



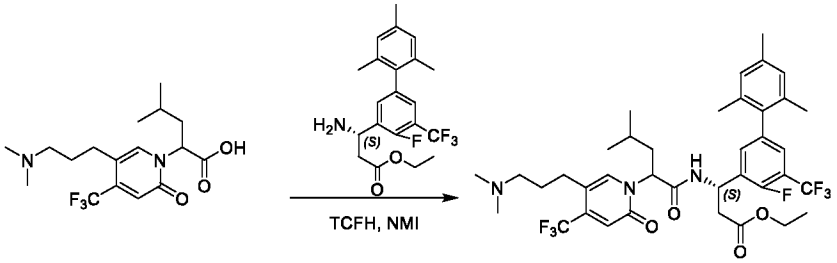
(3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноат (100 мг, 0,13 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (27 мг, 0,65 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JR-P1** (36 мг) и **JR-P2** (22 мг) в виде белых твердых веществ.

JR-P1 ESI 730,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,26 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,59 – 5,50 (m, 1H), 4,09 (t, J = 8,1 Гц, 4H), 3,33 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 2,90 – 2,40 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 1,99 – 1,90 (m, 3H), 1,84 (d, J = 15,3 Гц, 3H), 1,46 – 1,25 (m, 6H).

JR-P2 ESI 730,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,43 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,78 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 4,14 (s, 4H), 3,51 – 3,36 (m, 2H), 2,92 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 2,82 – 2,79 (m, 1H), 2,68 – 2,42 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,16 – 2,13 (m, 1H), 1,95 (d, J = 3,6 Гц, 6H), 1,34 – 1,31 (m, 6H).

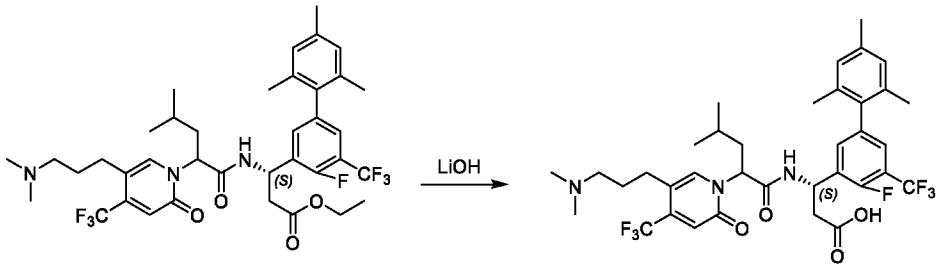
3–115. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения JS-P1 и JS-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (290 мг, 0,73 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (240 мг, 0,662 ммоль), *N,N,N',N'*-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (278 мг, 0,993 ммоль) и 1-метилимидазола (217 мг, 2,65 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (370 мг) в виде белого твердого вещества. Выход 75% (ESI 742,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(3-(Диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



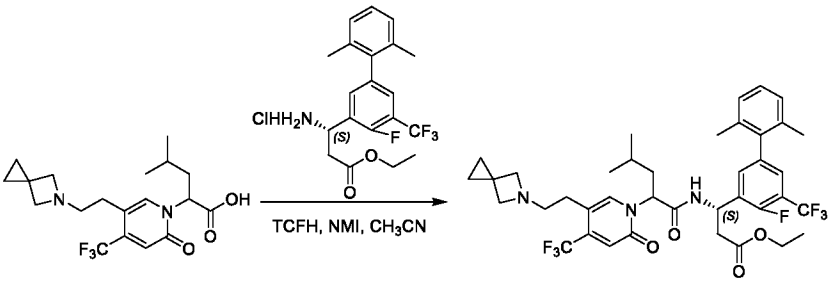
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (370 мг, 0,50 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (84 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (5 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JS-P1** (123 мг) и **JS-P2** (91 мг) в виде белых твердых веществ.

JS-P1 ESI 713,9 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 6,91 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,70 – 5,66 (m, 1H), 5,59 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 3,09 – 3,04 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,74-2,63 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 7H), 1,78 (s, 3H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,94 – 0,91(m, 6H).

JS-P2 ESI 713,9 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,37 – 7,30(m, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,76 – 5,72 (m, 1H), 5,58 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,05 – 3,00 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,74 – 2,49 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,03 – 1,91 (m, 9H), 1,67 – 1,60 (m, 1H), 1,37 – 1,29 (m, 1H), 0,86 – 0,83 (m, 6H).

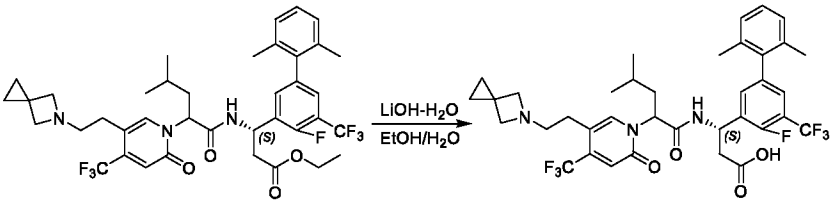
3–116. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения JT-P1 и JT-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида (150 мг, 0,36 ммоль), 2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (139,0 мг, 0,36 ммоль), TCHF (120,6 мг, 0,43 ммоль) и NMI (88,7 мг, 1,08 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (100 мг). Выход 37% (ESI 752,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



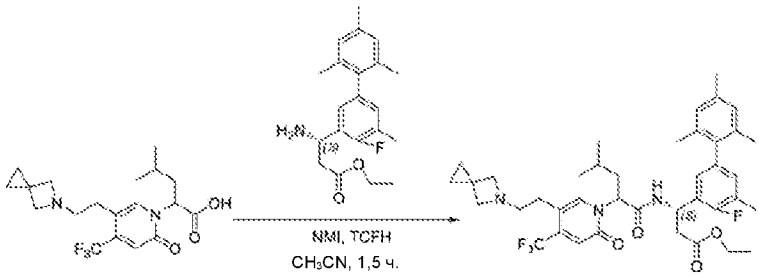
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (100,0 мг, 0,13 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (16,4 мг, 0,39 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **JT-P1** (29 мг) и **JT-P2** (38 мг) в виде белых твердых веществ.

JT-P1 ESI 724,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,19 – 7,06 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,67 – 5,60 (m, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,72 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,46 – 1,34 (m, 1H), 1,00 – 0,88 (m, 6H), 0,75 (s, 4H).

JT-P2 ESI 724,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,81 – 5,76 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,26 – 4,09 (m, 4H), 3,53 – 3,39 (m, 2H), 3,03 – 2,75 (m, 2H), 2,70 – 2,50 (m, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 7H), 1,69 – 1,60 (m, 1H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 0,90 – 0,86 (m, 6H), 0,83 – 0,72 (m, 4H).

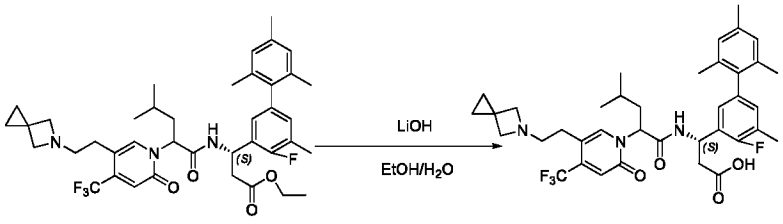
3–117. Получение (3S)-3-(2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения JU-P1 и JU-P2)

Стадия 1. (3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,39 ммоль), (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата (133 мг, 0,39 ммоль), NMI (160 мг, 1,96 ммоль) и TCHF (218 мг, 0,78 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 9:1) с получением (3S)-этил-3-(2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде бесцветного масла (180 мг). Выход 65% (ESI 712,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(5-Азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



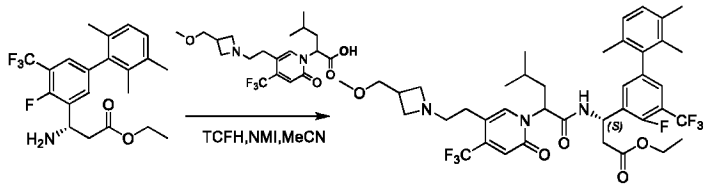
(3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноат (180 мг, 0,25 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (53 мг, 1,27 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JU-P1** (51 мг) и **JU-P2** (60 мг) в виде белых твердых веществ.

JU-P1 ESI 684,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,92 – 6,89 (m, 5H), 5,60 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 5,75 – 5,72 (m, 1H), 4,27 (d, J = 8,1 Гц, 4H), 3,55 – 3,40 (m, 2H), 2,98 – 2,53 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,08 – 1,93 (m, 7H), 1,99 – 1,95 (m, 1H), 1,42 – 1,40 (m, 1H), 1,09 – 0,69 (m, 10H).

JU-P2 ESI 684,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,00 – 6,80 (m, 5H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 5,60 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,18 (s, 4H), 3,58 – 3,42 (m, 2H), 2,97 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 2,89 – 2,74 (m, 1H), 2,67 – 2,63 (m, 1H), 2,53 – 2,50 (m, 1H), 2,29 (d, J = 11,2 Гц, 6H), 2,03 – 1,97 (m, 7H), 1,65 – 1,61 (m, 1H), 1,43 – 1,41 (m, 1H), 0,88 (d, J = 5,6 Гц, 6H), 0,77 (t, J = 10,3 Гц, 4H).

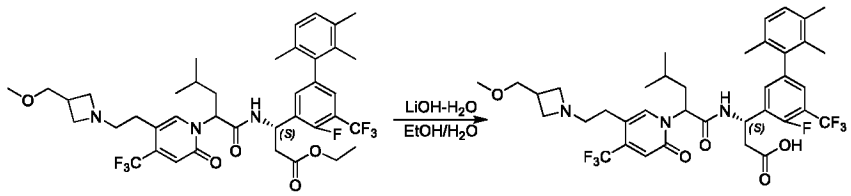
3–118. Получение (3S)-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения JV-P1 и JV-P2)

Стадия 1. (3S)-Этил-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропаноата (240 мг, 0,60 ммоль), 2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (242 мг, 0,60 ммоль), NMI (197 мг, 1,8 ммоль) и TCFH (252 мг, 0,9 ммоль) в CH_3CN (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: CH_3CN, 0~100%) с получением (3S)-этил-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (270 мг). Выход 57% (ESI 784,0 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(4-Фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



(3S)-Этил-3-(4-фтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (270 мг, 0,34 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (57 мг, 1,36 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC

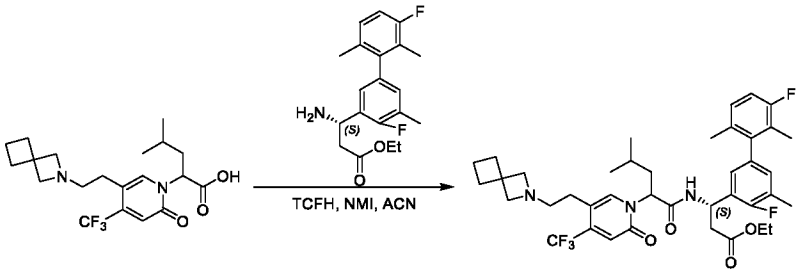
A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JV-P1** (67 мг) и **JV-P2** (90 мг) в виде белых твердых веществ.

JV-P1 ESI 755,9 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 2H), 7,08 – 6,95 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 19,4 Гц, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 2H), 4,13 – 4,09 (m, 2H), 3,89 – 3,81 (m, 2H), 3,47 – 3,38 (m, 5H), 3,28 – 3,24 (m, 2H), 3,05 – 2,95 (s, 1H), 2,89 – 2,66 (m, 4H), 2,26 (d, *J* = 2,9 Гц, 3H), 2,06 – 1,89 (m, 5H), 1,76 – 1,75 (m, 3H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,94 – 0,91 (m, 6H).

JV-P2 ESI 755,9 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,09 – 7,00 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,81 – 5,78 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,50 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H), 3,45 – 3,32 (m, 5H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 2,94 – 2,74 (m, 2H), 2,68 – 2,51 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00 – 1,89 (m, 7H), 1,69 – 1,61 (m, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,88 – 0,86 (m, 6H).

3–119. Получение (S)-3-((R)-2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения JW-P1 и JW-P2)

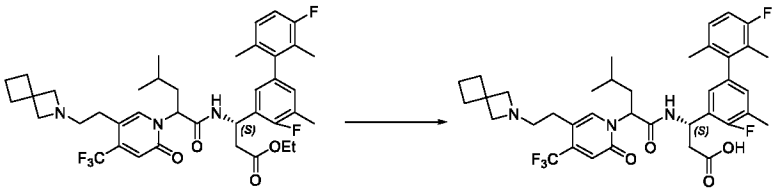
Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (250,0 мг, 0,63 ммоль), этил-(S)-3-амино-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида (218,0 мг, 0,63 ммоль), TCHF (210,0 мг, 0,75 ммоль) и NMI (155,0 мг, 1,89 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: CH3CN, 0~100%) с получением

этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (300,0 мг). Выход 66,1% (ESI 730,0 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (S)-3-((R)-2-(5-(2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)-пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



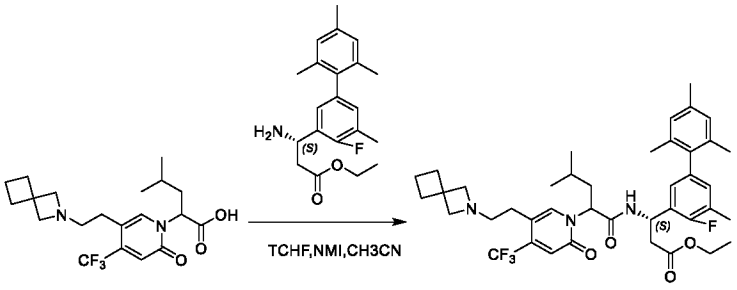
Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)-пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (300,0 мг, 0,41 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (86,0 мг, 2,05 ммоль) в EtOH (4 мл) и воде (2 мл) при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **JW-P1** (64 мг) и **JW-P2** (85 мг) в виде белых твердых веществ.

JW-P1 ESI 702,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 1H), 6,96 – 6,81 (m, 3H), 6,76 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,65 – 5,59 (m, 2H), 4,05 – 3,88 (m, 4H), 3,26 – 3,12 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,68 (d, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,33 – 2,15 (m, 7H), 2,00 – 1,73 (m, 10H), 1,46 – 1,32 (m, 1H), 0,94 – 0,91 (m, 6H).

JW-P2 ESI 702,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 1H), 6,98 – 6,81 (m, 4H), 5,73 (dd, *J* = 11,0, 3,4 Гц, 1H), 5,60 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,12 – 4,09 (m, 4H), 3,32 – 3,3 (m, 2H), 2,88 – 2,85 (m, 2H), 2,60 – 2,45 (m, 2H), 2,39 – 2,19 (m, 7H), 2,03 – 1,78 (m, 9H), 1,66 – 1,54 (m, 1H), 1,43 – 1,38 (m, 1H), 0,90 – 0,88 (m, 6H).

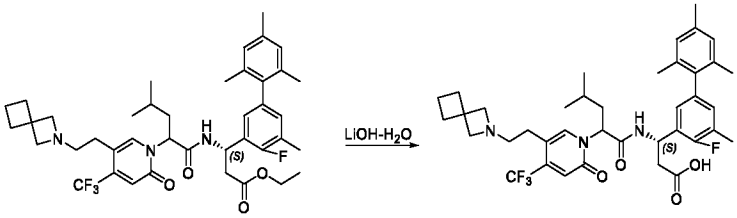
3–120. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения JX-P1 и JX-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (250 мг, 0,63 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (216 мг, 0,63 ммоль), NMI (0,6 мл) и TCFH (213 мг, 0,76 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (50–70% CH3CN) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (280 мг). Выход 62% (ESI 726,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (280 мг, 0,39 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (33 мг, 0,78 ммоль) в MeOH (3,0 мл) и H_2O (1,0 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью

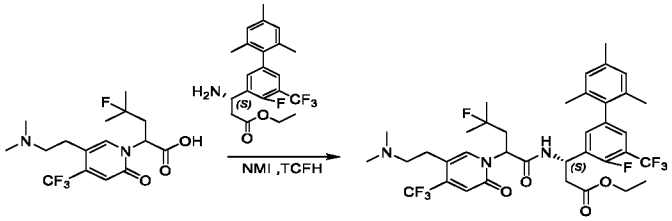
1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (50–80% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JX-P1** (57 мг) и **JX-P2** (127 мг) в виде белых твердых веществ.

JX-P1 ESI 698,3$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,92 – 6,78 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,02 – 3,87 (m, 4H), 3,27–3,15 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,68 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,33 – 2,15 (m, 10H), 2,03 – 1,90 (m, 5H), 1,87 – 1,73 (m, 5H), 1,45 – 1,34 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,2 Гц, 6H).

JX-P2 ESI 698,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 6,93 – 6,85 (m, 5H), 5,75 – 5,70 (m, 1H), 5,62 – 5,58 (m, 1H), 4,11 (s, 4H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 2,83 – 2,75 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,38 – 2,20 (m, 10H), 2,03 – 1,79 (m, 9H), 1,63 – 1,57 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

3–121. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения JY-P1 и JY-P2)

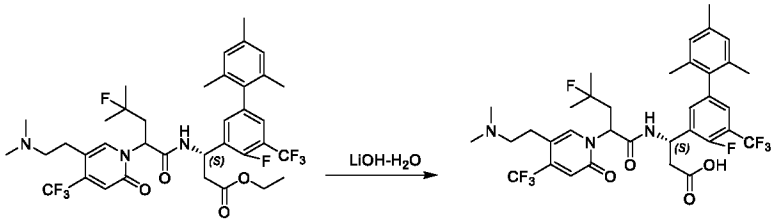
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-фтор-4-метилпентановой кислоты (270 мг, 0,74 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (200 мг, 0,74 ммоль), NMI (0,5 мл) и TCFH (294 мг, 1,11 ммоль) в CH_3CN (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (50–80% CH_3CN) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-

бифенил]-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (300 мг). Выход 55% (ESI 746,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



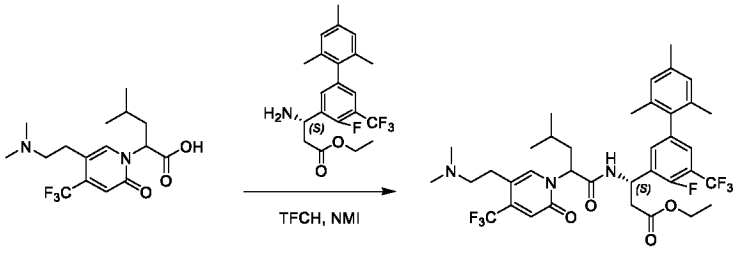
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-фтор-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (300 мг, 0,40 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (34 мг, 0,80 ммоль) в MeOH (3 мл) и H_2O (1,0 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (50–80% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JY-P1** (111 мг) и **JY-P2** (102 мг) в виде белых твердых веществ.

JY-P1 ESI 717,9 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,95 (s, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 13,6 Гц, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,59 – 5,50 (m, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 2H), 3,00 – 2,88 (m, 2H), 2,82 – 2,57 (m, 8H), 2,55 – 2,42 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,43 – 1,25 (m, 6H).

JY-P2 ESI 717,9 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,80 – 5,68 (m, 2H), 3,27 – 3,14 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,65 – 2,48 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 1,95 (s, 6H), 1,37 – 1,25 (m, 6H).

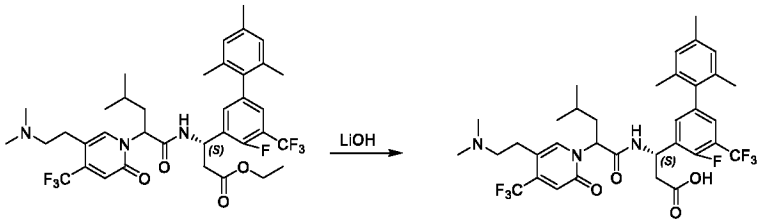
3–122. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения JZ-P1 и JZ-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (301 мг, 0,76 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (240 мг, 0,69 ммоль), TCHF (290 мг, 1,04 ммоль) и NMI (226 мг, 2,76 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (380 мг) в виде белого твердого вещества. Выход 75,6% (ESI 728,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (380 мг, 0,52 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (88 мг, 2,1 ммоль) в MeOH (5 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель

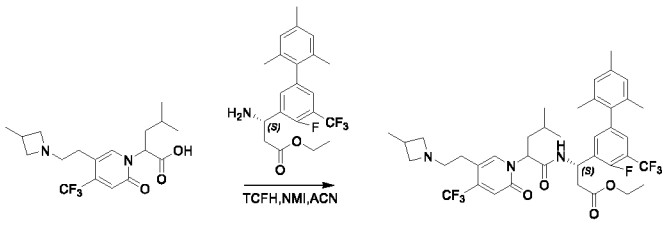
удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **JZ-P1** (116 мг) и **JZ-P2** (88 мг) в виде белых твердых веществ.

JZ-P1 ESI 699,9 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,66 – 5,54 (m, 2H), 3,13 – 3,05 (m, 2H), 2,95 – 2,91 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,73 – 2,70 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,99 – 1,94 (m, 5H), 1,74 (s, 3H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 0,95 – 0,91 (m, 6H).

JZ-P2 ESI 699,9 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,38 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,60 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 3,18 – 3,28 (m, 2H), 2,98 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,00 – 1,93 (m, 7H), 1,74 – 1,67 (m, 1H), 1,40 – 1,33 (m, 1H), 0,88 – 0,86 (m, 6H).

3–123. Получение (3*S*)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропановой кислоты (соединения KA-P1 и KA-P2)

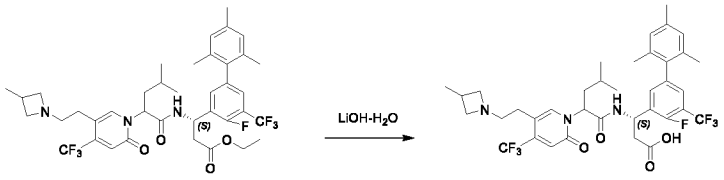
Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропаноат



Смесь этил-этил-4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентановой кислоты (190,7 мг, 0,51 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (202,5 мг, 0,51 ммоль), TCFH (285,6 мг, 1,02 ммоль) и NMI (167,3 мг, 2,04 ммоль) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 4:1) с получением этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-

(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропаноата в виде коричневого твердого вещества (250 мг). Выход 65% (ESI 754,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4-Фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропановая кислота



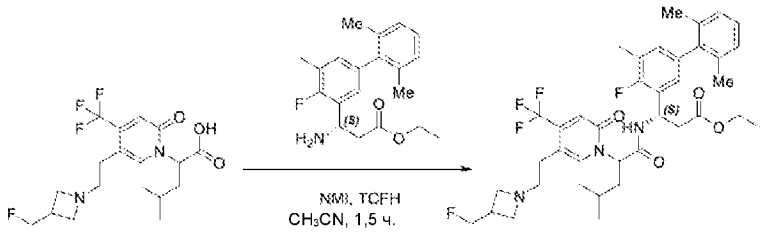
Этил-(3*S*)-3-(4-фтор-2',4',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропаноат (250,0 мг, 0,33 ммоль)) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (54,6 мг, 1,3 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **KA-P1** (96 мг) и **KA-P2** (87 мг) в виде белых твердых веществ.

KA-P1 ESI 726,3$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 7,32 – 7,17 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 11,7 Гц, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,69 – 5,53 (m, 2H), 4,21 – 4,04 (m, 2H), 3,66 (t, *J* = 8,7 Гц, 2H), 2,98 – 2,79 (m, 3H), 2,77 – 2,63 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,06 – 1,89 (m, 5H), 1,78 (d, *J* = 11,5 Гц, 3H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,98 – 0,81 (m, 6H).

KA-P2 ESI 726,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,23 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 27,6 Гц, 3H), 5,83 – 5,73 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 2H), 3,83 – 3,64 (m, 2H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 3,02 – 2,86 (m, 2H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,69 – 2,45 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,04 – 1,87 (m, 7H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,44 – 1,19 (m, 4H), 0,86 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

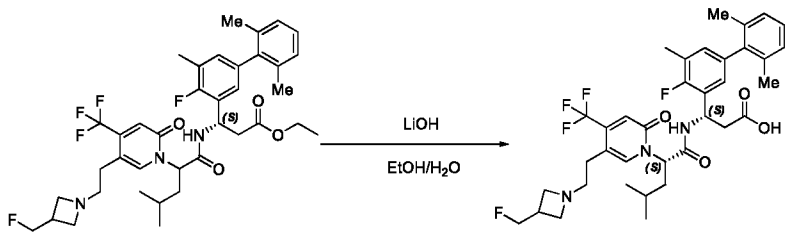
3–124. Получение (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения KB-P1 и KB-P2)

Стадия 1. (3S)-Этил-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (180 мг, 0,46 ммоль), (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (151 мг, 0,46 ммоль), NMI (160 мг, 1,96 ммоль) и TCFH (252 мг, 0,9 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 9:1) с получением (3S)-этил-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде бесцветного масла (230 мг). Выход 71% (ESI 704,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. 3-(4-Фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



Этил-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(фторметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-

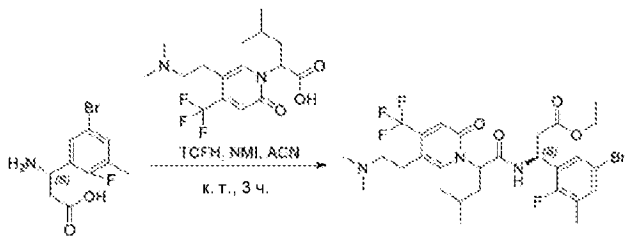
метилпентанамидо)пропаноат (230 мг, 0,33 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (69 мг, 1,64 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **KB-P1** (50 мг) и **KB-P2** (101 мг) в виде белых твердых веществ.

KB-P1 ESI 676,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,07 – 7,03 (m, 3H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,70 – 5,55 (m, 2H), 4,57 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,03 (t, J = 9,4 Гц, 2H), 3,82 – 3,67 (m, 2H), 3,13 – 3,10 (m, 3H), 2,80 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,71 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 2,28 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 2,02 – 1,90 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,41 – 1,39 (m, 1H), 0,93 – 0,90 (m, 6H).

KB-P2 ESI 676,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,15 – 7,00 (m, 3H), 7,00 – 6,82 (m, 3H), 5,75 (m, 1H), 5,60 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,60 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 4,49 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,25 – 4,22 (m, 2H), 4,04 – 3,84 (m, 2H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 1H), 2,92 – 2,90 (m, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,63 – 2,60 (m, 1H), 2,50 – 2,48 (m, 1H), 2,31 (d, J = 1,8 Гц, 3H), 2,04 – 1,84 (m, 7H), 1,64 – 1,60 (m, 1H), 1,41 – 1,39 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

3–125. Получение (3S)-3-(4'-циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения KC-P1 и KC-P2)

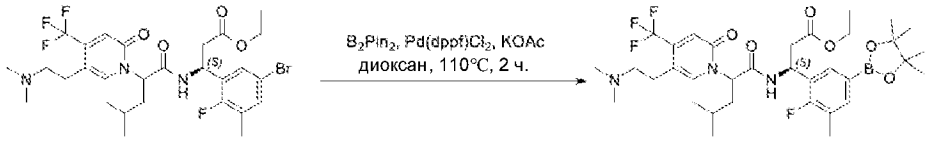
Стадия 1. (S)-Этил-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь (S)-этил-3-амино-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)пропаноата (8,6 г, 28,0 ммоль), 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-

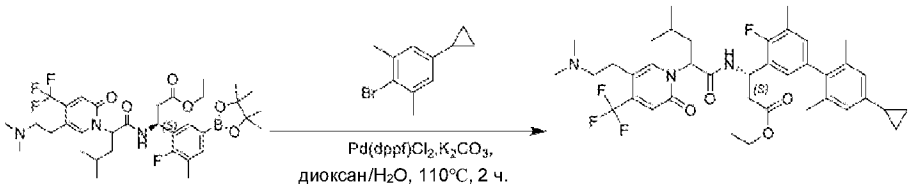
метилпентановой кислоты (9,8 г, 28,0 ммоль), TCFH (9,4 г, 34,0 ммоль) и NMI (6,9 г, 84,0 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 97:3) с получением (S)-этил-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде белого твердого вещества (12,2 г). Выход 68% (ESI 634,3 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (S)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноат



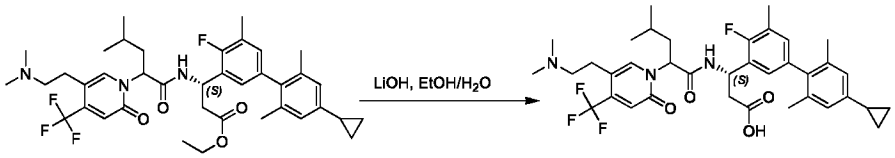
Смесь (S)-этил-3-(5-бром-2-фтор-3-метилфенил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата (633 мг, 1,0 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли B_2Pin_2 (508 мг, 2,0 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (73 мг, 0,1 ммоль) и KOAc (294 мг, 3,0 ммоль). Смесь нагревали до 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир:EtOAc 2:1) с получением (S)-этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (600 мг) в виде темного твердого вещества. Выход 88% (ESI 682,1 [M+H]+).

Стадия 3. (3S)-Этил-3-(4'-циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



В смесь 2-бром-5-циклопропил-1,3-диметилбензола (100 мг, 0,45 ммоль), (3S)-этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (300 мг, 0,45 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (37 мг, 0,05 ммоль) и K_2CO_3 (207 мг, 1,5 ммоль). Смесь нагревали до 110°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл $_x$ 3). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир:EtOAc 2:1) с получением (3S)-этил-3-(4'-циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата (150 мг). Выход 48% (ESI 700,1 [M+H]+).

Стадия 4. (3S)-3-(4'-Циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



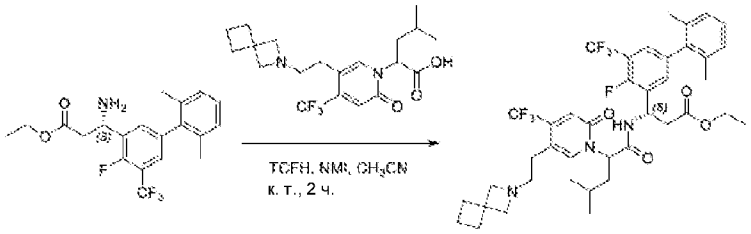
Смесь (3S)-этил-3-(4'-циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) обрабатывали с помощью $LiOH\text{-}H_2O$ (42 мг, 1,0 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **KC-P1** (39 мг) и **KC-P2** (35 мг) в виде белых твердых веществ.

KC-P1 ESI 672,1 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,84 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 5,68 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 5,61 – 5,48 (m, 1H), 3,07 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 2,94 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 2,72 (d, J = 9,8 Гц, 8H), 2,27 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 5H), 1,85 – 1,83 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,43 – 1,40 (m, 1H), 1,00 – 0,87 (m, 8H), 0,70 – 0,63 (m, 2H).

KC-P2 ESI 672,1 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 6,79 (t, J = 6,1 Гц, 3H), 6,69 (s, 2H), 5,60 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 5,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,48 – 2,45 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,87 – 1,85 (m, 7H), 1,76 – 1,73 (m, 1H), 1,58 – 1,55 (m, 1H), 1,32 – 1,25 (m, 1H), 0,88 – 0,81 (m, 2H), 0,81 – 0,69 (m, 6H), 0,63 – 0,52 (m, 2H).

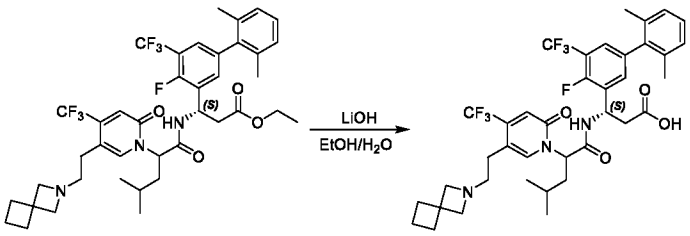
3–126. Получение (3S)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (KD-P1 и KD-P2)

Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(S)-3-амино-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (220 мг, 0,57 ммоль), 2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (228 мг, 0,57 ммоль), TCFH (319 мг, 1,14 ммоль) и NMI (234 мг, 2,85 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO3, B: CH_3OH, 0~80%) с получением этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (290 мг). Выход 66,4% (ESI 766,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(2-Азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)-пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



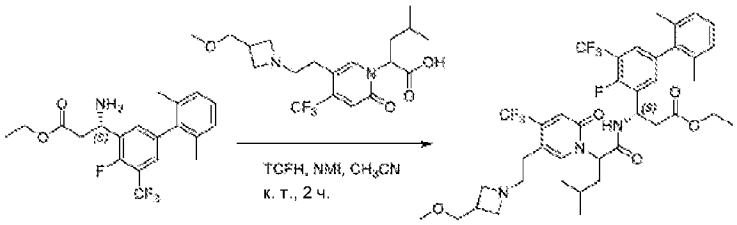
Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (290 мг, 0,38 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (48 мг, 1,14 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (35–63% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **KD-P1** (97 мг) и **KD-P2** (114 мг) в виде белых твердых веществ.

KD-P1 ESI 738,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,68 – 5,59 (m, 2H), 4,01 (s, 4H), 3,29 – 3,16 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,71 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 2,25 (t, J = 7,7 Гц, 4H), 2,03 – 1,93 (m, 5H), 1,88 – 1,78 (m, 5H), 1,43 – 1,34 (m, 1H), 0,93 (t, J = 6,4 Гц, 6H).

KD-P2 ESI 738,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 5,82 – 5,73 (m, 1H), 5,62 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,11 (s, 4H), 3,41 – 3,315 (m, 2H), 2,90 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,66 – 2,48 (m, 2H), 2,38 – 2,23 (m, 4H), 2,06 – 1,92 (m, 7H), 1,92 – 1,81 (m, 2H), 1,68 – 1,57 (m, 1H), 1,46 – 1,34 (m, 1H), 0,93 – 0,84 (m, 6H).

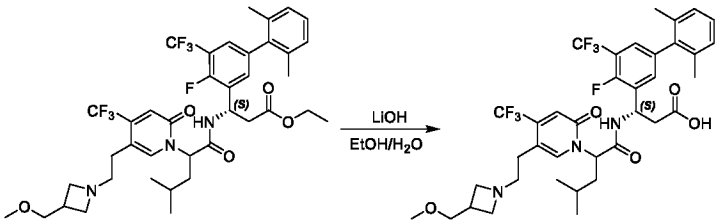
3–127. Получение (3S)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (KE-P1 и KE-P2)

Стадия 1. Этил-(3S)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(S)-3-амино-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (200 мг, 0,52 ммоль), 2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (210 мг, 0,52 ммоль), TCFH (291 мг, 1,04 ммоль) и NMI (213 мг, 2,6 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: CH_3OH, 0~85%) с получением этил-(3S)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого твердого вещества (250 мг). Выход 62,4% (ESI 770,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(4-Фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



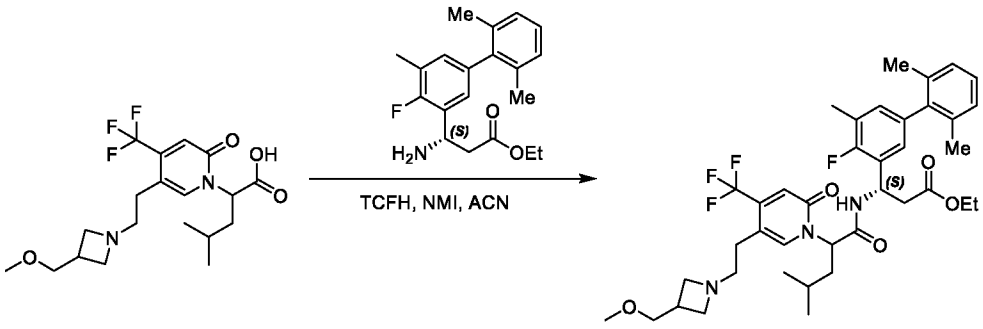
Этил-(3S)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (250 мг, 0,32 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (40 мг, 0,96 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–65% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **KE-P1** (91 мг) и **KE-P2** (104 мг) в виде белых твердых веществ.

KE-P1 ESI 742,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,62 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,19 – 4,04 (m, 2H), 3,95 – 3,81 (m, 2H), 3,46 (d, *J* = 4,1 Гц, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,29 – 3,24 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,83 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 0,98 – 0,85 (m, 6H).

KE-P2 ESI 742,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,51 – 7,28 (m, 2H), 7,3 – 7,01 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,90 – 5,71 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,31 – 4,11 (m, 2H), 4,07 – 3,80 (m, 2H), 3,53 – 3,47 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 3,12 – 3,00 (m, 1H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 7H), 1,71 – 1,60 (m, 1H), 1,43 – 1,32 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H).

3–128. Получение (3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения KF-P1 и KF-P2)

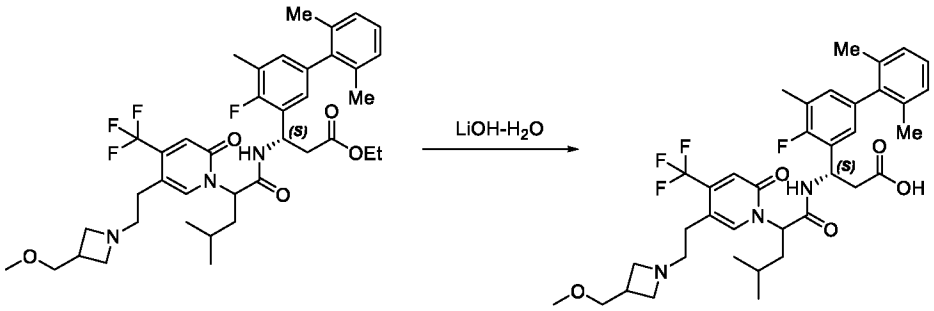
Стадия 1. Этил-(S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь (S)-2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (277,0 мг, 0,68 ммоль), этил-(S)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (230,0 мг, 0,70 ммоль), TCHF (211,0 мг, 0,84 ммоль) и NMI (115,0 мг, 1,4 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(S)-3-(4-фтор-2',5,6'-

триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата (300 мг). Выход 61,2% (ESI 715,9 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(4-Фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



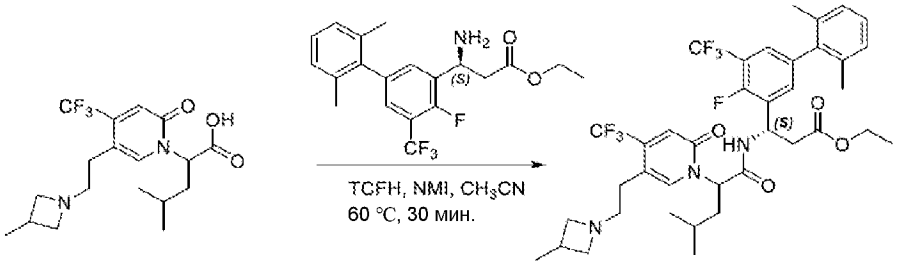
Этил-(S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (300,0 мг, 0,42 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (88,0 мг, 2,1 ммоль) в EtOH (4 мл) и воде (2 мл) при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **KF-P1** (66 мг) и **KF-P2** (113 мг) в виде белых твердых веществ.

KF-P1 ESI 688,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,13 – 6,98 (m, 3H), 6,87 (dd, *J* = 13,1, 6,8 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,68 – 5,52 (m, 2H), 4,08 (t, *J* = 9,6 Гц, 2H), 3,84 – 3,77 (m, 2H), 3,49 – 3,37 (m, 5H), 3,26 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,83 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,69 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 6H).

KF-P2 ESI 688,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 3H), 6,98 – 6,83 (m, 3H), 5,75 (dd, *J* = 10,9, 3,4 Гц, 1H), 5,59 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,21 (dd, *J* = 17,0, 7,5 Гц, 2H), 3,94 (dd, *J* = 23,0, 13,3 Гц, 2H), 3,50 (d, *J* = 4,7 Гц, 2H), 3,47 – 3,35 (m, 5H), 3,07 – 3,05 (m, 1H), 2,91 – 2,89 (m, 1H), 2,82 – 2,80 (m, 1H), 2,65 – 2,60 (dd, *J* = 15,5, 3,5 Гц, 1H), 2,49 (dd, *J* = 15,5, 11,0 Гц, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,00 – 1,93 (m, 7H), 1,67 – 1,60 (m, 1H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 0,88 – 0,86 (m, 6H).

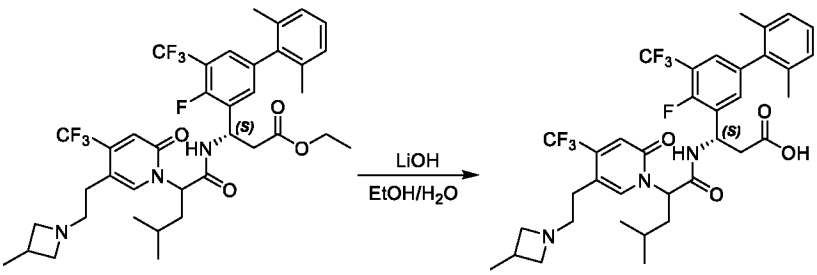
3–129. Получение (3S)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропановой кислоты (соединения KG-P1 и KG-P2)

Стадия 1. Этил-(3S)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропаноат



Смесь этил-(S)-3-амино-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (250 мг, 0,65 ммоль), 4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты (243 мг, 0,65 ммоль), TCFH (364 мг, 1,3 ммоль) и NMI (267 мг, 3,25 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 1,5 часа. Реакционную смесь очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH4HCO3, B: CH3CN, 0~100%) с получением этил-(3S)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропаноата в виде желтого твердого вещества (300 мг). Выход 62,4% (ESI 739,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(4-Фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропановая кислота



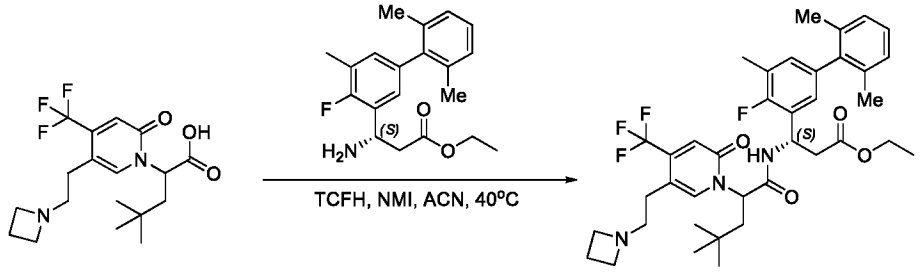
Этил-(3S)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропаноат (300 мг, 0,41 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (52 мг, 1,23 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **KG-P1** (88 мг) и **KG-P2** (106 мг) в виде белых твердых веществ.

KG-P1 ESI 711,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,20 – 7,04 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,62 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 4,14 (t, *J* = 9,1 Гц, 2H), 3,68 (t, *J* = 8,4 Гц, 2H), 3,295 – 3,25 (m, 2H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,83 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,85(s, 3H), 1,43 – 1,35 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,9 – 0,88 (m, 6H).

KG-P2 ESI 711,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,82 – 5,76 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,21 (t, *J* = 9,4 Гц, 2H), 3,76 (t, *J* = 8,5 Гц, 2H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 3,00 – 2,86 (m, 2H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,69 – 2,47 (m, 2H), 2,04 – 1,90 (m, 7H), 1,69 –1,59 (m, 1H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

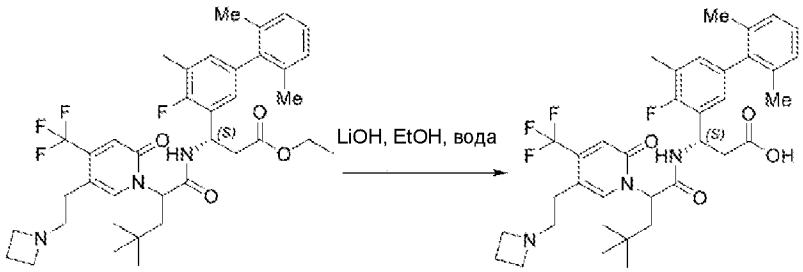
3–130. Получение (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения KH-P1 и KH-P2)

Стадия 1. (3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4,4-диметилпентановой кислоты (300 мг, 0,80 ммоль), (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (264 мг, 0,80 ммоль), NMI (0,5 мл) и TCFH (336 мг, 1,20 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–90% CH_3CN) с получением (3S)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (250 мг). Выход 45% (ESI 686,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



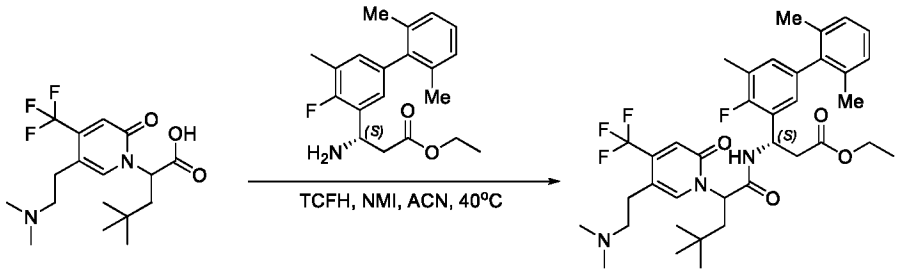
(3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат (250 мг, 0,36 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH\text{-}H_2O$ (76 мг, 1,80 ммоль) в MeOH (5 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **KH-P1** (72 мг) и **KH-P2** (75 мг) в виде белых твердых веществ.

KH-P1 ESI 658,3$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 7,17 – 7,00 (m, 3H), 6,86 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,54 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 4,02 (t, J = 8,1 Гц, 4H), 3,27 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,83 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,70 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 2,49 – 2,36 (m, 2H), 2,29 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 0,90 (s, 9H).

KH-P2 ESI 658,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 3H), 7,02 – 6,85 (m, 3H), 5,87 – 5,72 (m, 1H), 5,69 – 5,55 (m, 1H), 4,15 (s, 4H), 3,47 – 3,35 (m, 2H), 3,01 – 2,75 (m, 2H), 2,71 – 2,41 (m, 4H), 2,41 – 2,27 (m, 4H), 2,00 (d, *J* = 6,9 Гц, 6H), 1,49 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 0,88 (s, 9H).

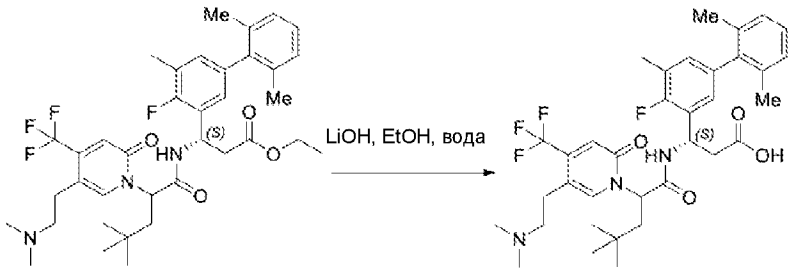
3–131. Получение (3S)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения KI-P1 и KI-P2)

Стадия 1. (3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентановой кислоты (250 мг, 0,69 ммоль), (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (227 мг, 0,69 ммоль), NMI (0,5 мл) и TCFH (291 мг, 1,04 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–90% CH_3CN) с получением (3S)-этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (200 мг). Выход 43% (ESI 674,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



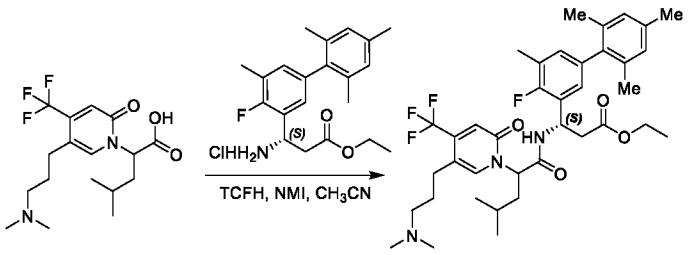
(3S)-Этил-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4,4-диметилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат (200 мг, 0,30 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (63 мг, 1,50 ммоль) в MeOH (5 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **KI-P1** (67 мг) и **KI-P2** (62 мг) в виде белых твердых веществ.

KI-P1 ESI 646,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,97 (s, 1H), 7,15 – 6,98 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 7,1 Гц, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,58 – 5,44 (m, 1H), 3,12 – 2,84 (m, 4H), 2,77 – 2,64 (m, 8H), 2,28 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 0,91 (s, 9H).

KI-P2 ESI 646,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,19 – 7,04 (m, 3H), 7,00 – 6,85 (m, 3H), 5,73 (d, *J* = 10,3 Гц, 1H), 5,66 – 5,56 (m, 1H), 3,32 – 3,15 (m, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,66 – 2,44 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,30 – 2,23 (m, 1H), 1,99 (d, *J* = 4,0 Гц, 6H), 1,65 – 1,51 (m, 1H), 0,86 (d, *J* = 1,7 Гц, 9H).

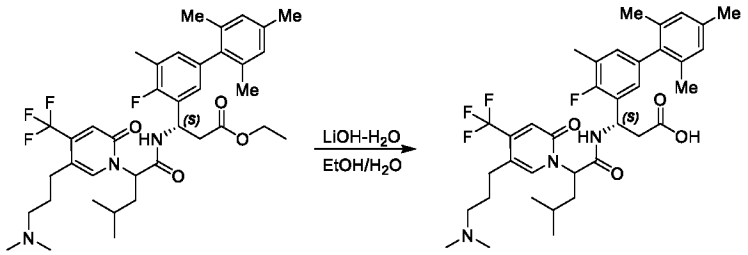
3–132. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения KJ-P1 и KJ-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида (239,3 мг, 0,63 ммоль), 2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (230,0 мг, 0,63 ммоль), TCHF (213,2 мг, 0,76 ммоль) и NMI (206,9 мг, 2,52 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (270,0 мг). Выход 62% (ESI 688,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(3-(Диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



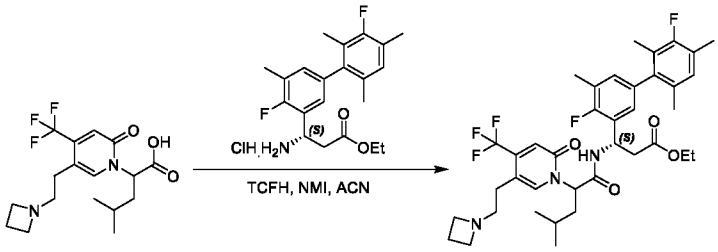
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(3-(диметиламино)пропил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (270,0 мг, 0,39 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (49,1 мг, 1,17 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **KJ-P1** (84 мг) и **KJ-P2** (74 мг) в виде белых твердых веществ.

KJ-P1 ESI 660,0 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 6,95 – 6,78 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 5,75 – 5,69 (m, 1H), 5,58 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,12 – 2,97 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,72 – 2,62 (m, 4H), 2,33 – 2,23 (m, 6H), 2,05 – 1,88 (m, 7H), 1,80 (s, 3H), 1,43 – 1,34 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

KJ-P2 ESI 660,0 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 5,77 – 5,72 (m, 1H), 5,60 – 5,53 (m, 1H), 3,09 – 2,94 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,73 – 2,45 (m, 4H), 2,36 – 2,26 (m, 6H), 2,10 – 1,85 (m, 9H), 1,65 – 1,54 (m, 1H), 1,42 – 1,30 (m, 1H), 0,87 – 0,81 (m, 6H).

3–133. Получение (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения KK-P1 и KK-P2)

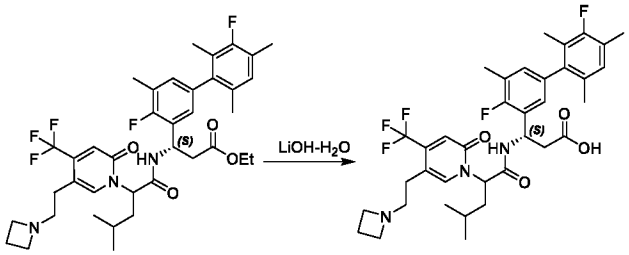
Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (230,0 мг, 0,64 ммоль), этил-(S)-3-амино-3-(3',4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата гидрохлорида (230,0 мг, 0,64 ммоль), TCHF (214,0 мг, 0,76 ммоль) и NMI (105,0 мг, 1,28 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-

ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (220 мг). Выход 50,1% (ESI 704,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (220,0 мг, 0,31 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (66,0 мг, 1,55 ммоль) в EtOH (4 мл) и воде (2 мл) при 30°C в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **KK-P1** (85 мг) и **KK-P2** (84 мг) в виде белых твердых веществ.

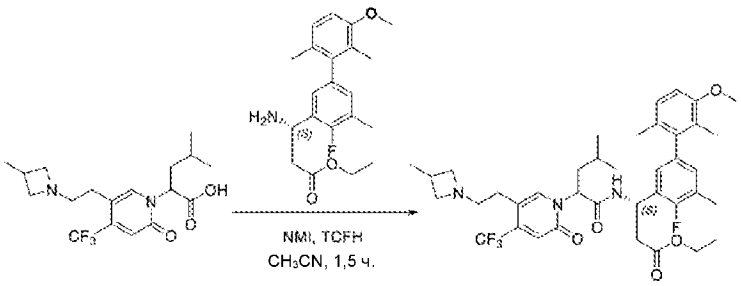
KK-P1 ESI 676,1 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,94 – 6,76 (m, 3H), 6,77 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,68 – 5,54 (m, 2H), 4,07 – 4,02 (s, 4H), 3,28 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,71 – 2,68 (m,, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,95 – 1,88 (m, 3H), 1,80 (d, *J* = 16,8 Гц, 3H), 1,42 – 4,41 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

KK-P2 ESI 676,1 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,62 (s, 1H), 6,84 – 6,78 (m, 4H), 5,64 (dd, *J* = 10,8, 3,3 Гц, 1H), 5,49 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,04 – 3,99 (m, 4H), 3,31 – 3,21 (m, 2H), 2,84 – 2,69 (m, 2H), 2,55 – 2,50 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 3H), 2,22 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,14 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 1,91 – 1,78 (m, 7H), 1,60 – 1,49 (m, 1H), 1,37 – 1,22 (m, 1H), 0,80 – 0,73 (m, 6H).

3–134. Получение (3S)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-

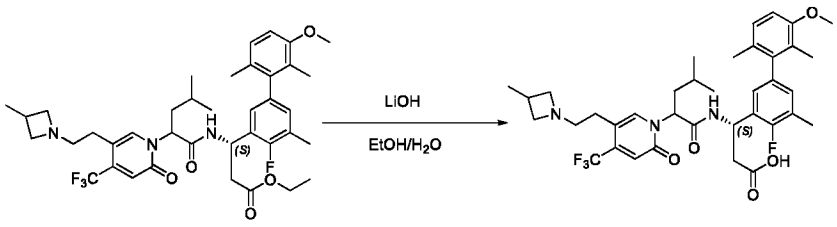
(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропановой кислоты (соединения KL-P1 и KL-P2)

Стадия 1. (3S)-Этил-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропаноат



Смесь 4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты (170 мг, 0,45 ммоль), (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (163 мг, 0,45 ммоль), NMI (160 мг, 1,96 ммоль) и TCFH (252 мг, 0,9 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 9:1) с получением (3S)-этил-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропаноата в виде желтого твердого вещества (220 мг). Выход 68% (ESI 716,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(4-Фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропановая кислота



(3S)-Этил-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропаноат (220 мг, 0,31 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O

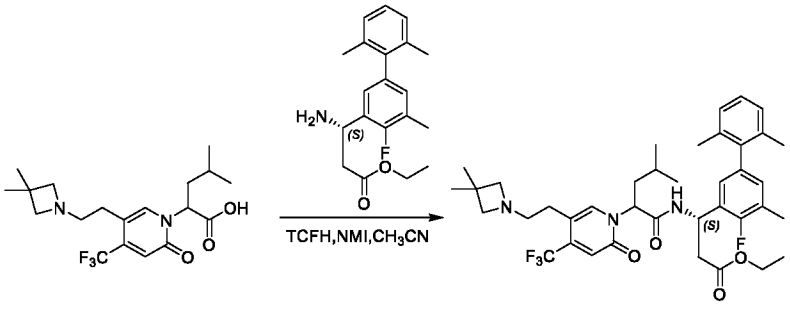
(64 мг, 1,53 ммоль) в EtOH (3 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **KL-P1** (73 мг) и **KL-P2** (100 мг) в виде белых твердых веществ.

KL-P1 ESI 688,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,02 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,92 – 6,67 (m, 4H), 5,73 – 5,51 (m, 2H), 4,18 – 4,00 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 3,01 – 2,79 (m, 3H), 2,70 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,32 (d, J = 25,7 Гц, 3H), 1,98 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 1,82-1,80 (m, 6H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,94 – 0,90 (m, 6H).

KL-P2 ESI 688,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,00 – 6,84 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,76 – 5,75 (m, 1H), 5,60 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 4,21 (t, J = 9,3 Гц, 2H), 3,83 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 3,80 – 3,67 (m, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 3,04 – 2,86 (m, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,71 – 2,59 (m, 1H), 2,50-2,48 (m, 1H), 2,33 (d, J = 1,7 Гц, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,93 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,85 (d, J = 5,3 Гц, 3H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,42-1,40 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,89 (d, J = 6,6 Гц, 6H).

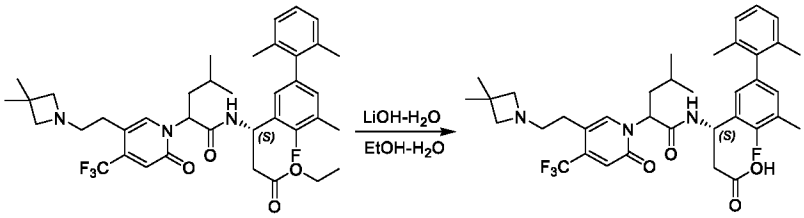
3–135. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения KM-P1 и KM-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (216,6 мг, 0,59 ммоль), 2-(5-(2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (230,0 мг, 0,59 ммоль), TCHF (199,2 мг, 0,71 ммоль) и NMI (145,3 мг, 1,77 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при 40°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого твердого вещества (270,0 мг). Выход 65% (ESI 700,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-Диметилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(3,3-диметилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (270,0 мг, 0,39 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (49,1 мг, 1,17 ммоль) в EtOH (2 мл) и H_2O (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **KM-P1** (83 мг) и **KM-P2** (96 мг) в виде белых твердых веществ.

KM-P1 ESI 672,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 3H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,72 – 5,61 (m, 2H), 3,84 – 3,71 (m, 4H), 3,32 – 3,20 (m, 2H), 2,85 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,78 – 2,66 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H), 2,04 – 1,94 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 0,94 (t, *J* = 6,6 Гц, 6H).

KM-P2 ESI 672,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,17 – 7,05 (m, 3H), 6,98 – 6,87 (m, 3H), 5,80 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,91 (s, 4H), 3,42 (t, *J* = 5,9 Гц, 2H), 3,00 – 2,74 (m, 2H), 2,66 – 2,46 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 7H), 1,66 – 1,58 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 7H), 0,89 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

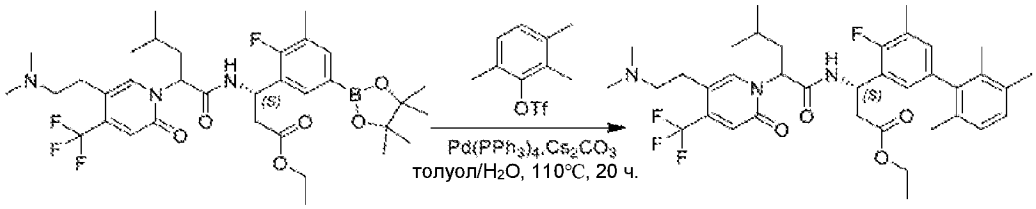
3–136. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',3',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения KN-P1 и KN-P2)

Стадия 1. 2,3,6-Триметилфенилтрифторметансульфонат



Смесь 2,3,6-триметилфенола (5,0 г, 36,7 ммоль) и триэтиламина (11,1 г, 110,1 ммоль) в DCM (100 мл) охлаждали при 0°C. В реакционную смесь добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (15,5 г, 55,1 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Смесь гасили водным раствором NH_4Cl (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (пет. эфир) с получением **2**,3,6-триметилфенилтрифторметансульфоната в виде бесцветного масла (8,0 г). Выход 81% (без массы) ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,03 (dd, *J* = 19,3, 7,8 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (d, *J* = 5,2 Гц, 6H).

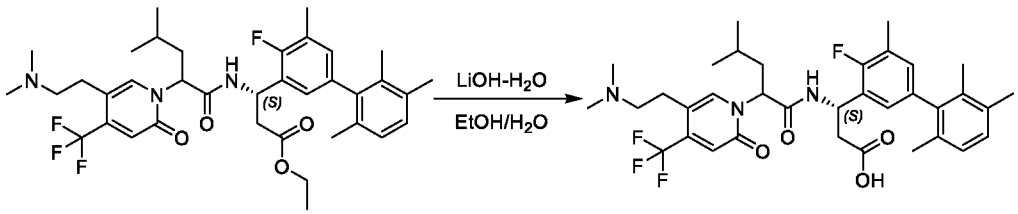
Стадия 2. Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',3',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2-фтор-3-метил-5-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропаноата (250,0 мг, 0,37 ммоль), 2,3,6-триметилфенилтрифторметансульфоната (119,1 мг, 0,44 ммоль), Cs_2CO_3 (361,6 мг, 1,11 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (42,7 мг, 0,037 ммоль) в толуоле (6 мл) и H_2O (0,6 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 20 часов. LCMS демонстрировала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo.* Остаток очищали посредством колонки с силикагелем (EtOAc) с получением этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',3',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде светло-желтого масла (110 мг). Выход 45% (ESI 674,3 $(M+H)^+$)

Стадия 3. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',3',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



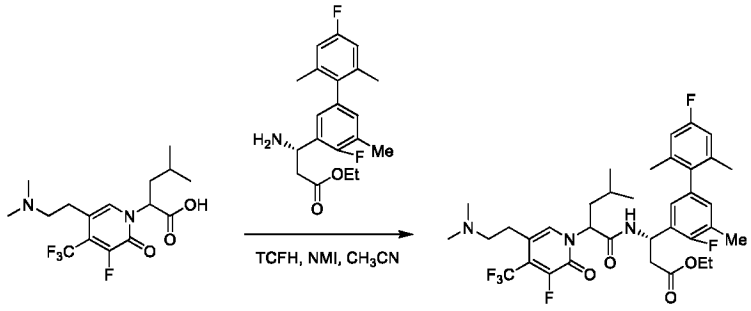
Этил-(3*S*)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',3',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (110,0 мг, 0,16 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (35,6 мг, 0,80 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **KN-P1** (47 мг) и **KN-P2** (39 мг) в виде белых твердых веществ.

KN-P1 ESI 646,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,91 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,97 – 6,72 (m, 4H), 5,71 – 5,66 (m, 1H), 5,58 – 5,54 (m, 1H), 3,16 – 3,00 (m, 2H), 2,96 – 2,91 (m, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 8H), 2,32 – 2,21 (m, 6H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,92 (d, *J* = 12,7 Гц, 3H), 1,74 (d, *J* = 9,6 Гц, 3H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 0,96 – 0,91(m, 6H).

KN-P2 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 3H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 2H), 3,03 – 2,95 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 4,2 Гц, 6H), 2,67 – 2,61 (m, 1H), 2,56 – 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 – 1,84 (m, 7H), 1,74 – 1,65 (m 1H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 0,92 – 0,82 (m, 6H).

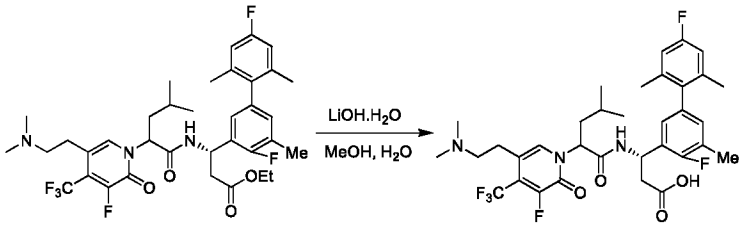
3–137. Получение (3*S*)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты (соединения KO-P1 и KO-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат



Смесь 2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,41 ммоль), (*S*)-этил-3-амино-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (142 мг, 0,41 ммоль), TCFH (230 мг, 0,82 ммоль) и NMI (67 мг, 0,82 ммоль) в CH_3CN (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 10:1) с получением (3*S*)-этил-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (120 мг). Выход 42% (ESI 696,1 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота



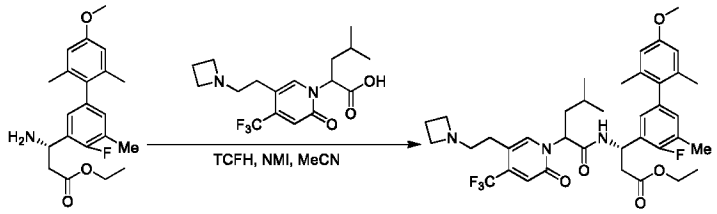
(3*S*)-Этил-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропаноат (120 мг, 0,17 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (36 мг, 0,85 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **KO-P1** (42 мг) и **KO-P2** (47 мг) в виде белых твердых веществ.

KO-P1 ESI 668,2$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,71 (s, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 4H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,55 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,09 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,00 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 2,81 – 2,68 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 10,1 Гц, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, , 6H).

KO-P2 ESI 668,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,66 (s, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,29 – 3,15 (m, 2H), 3,06 – 3,00 (m, 2H), 2,83 (d, *J* = 7,9 Гц, 6H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 7H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,42 – 1,37 (m, 1H), 0,90 – 0,85 (m, 6H).

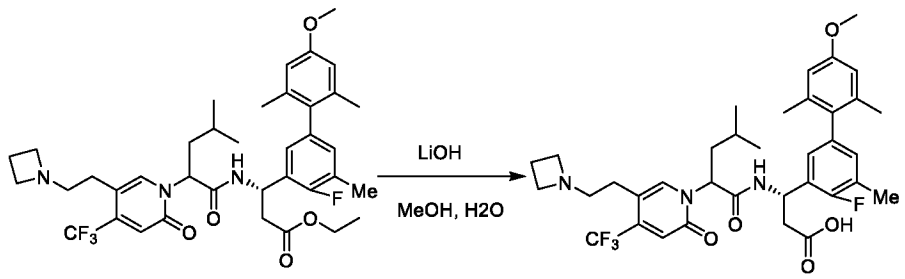
3–138. Получение (3*S*)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановой кислоты (соединения KP-P1 и KP-P2)

Стадия 1. (3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат



Смесь (*S*)-этил-3-амино-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата (170 мг, 0,47 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентановой кислоты (169 мг, 0,47 ммоль), TCFH (263 мг, 0,94 ммоль) и NMI (241 мг, 2,94 ммоль) в CH_3CN (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 10:1) с получением (3*S*)-этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (140 мг). Выход 42% (ESI 702,2 $(M+H)^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота



(3*S*)-Этил-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропаноат (140 мг, 0,2 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (42 мг, 1 ммоль) в MeOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **KP-P1** (48 мг) и **KP-P2** (47 мг) в виде белых твердых веществ.

KP-P1 ESI 674,2(M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 6,89 – 6,85 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 5,67 – 5,57 (m, 2H), 4,05 – 4,00 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,29 (d, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,77 – 2,65 (m, 2H), 2,53 – 2,38 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Гц, 3H), 2,06 – 1,92 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,51 – 1,29 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

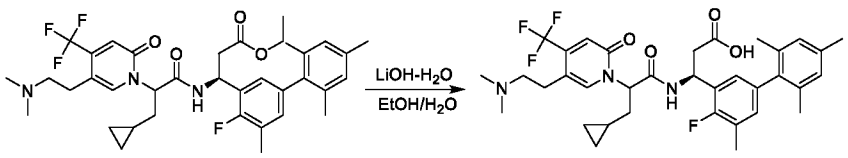
KP-P2 ESI 674,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,95 – 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,79 – 5,75 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,46 – 3,41(m, 1H), 3,39 – 3,34 (m, 1H), 2,96 – 2,92 (m, 1H), 2,84 – 2,81 (m, 1H), 2,67 – 2,63(m, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 3H), 2,32 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 7H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,90 – 0,88 (m, 6H).

3–139. Получение (3*S*)-3-(3-циклопропил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения KQ-P1 и KQ-P2)

Стадия 1. Этил-(3*S*)-3-(3-циклопропил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат

Смесь этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (162,4 мг, 0,47 ммоль), 3-циклопропил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропановой кислоты (150,0 мг, 0,43 ммоль), TCHF (144,8 мг, 0,52 ммоль) и NMI (105,9 мг, 1,29 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO_3, B: MeOH, 0~100%) с получением этил-(3*S*)-3-(3-циклопропил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (120,0 мг). Выход 41,2% (ESI 672,3 [M+H]$^+$).

Стадия 2. (3*S*)-3-(3-Циклопропил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



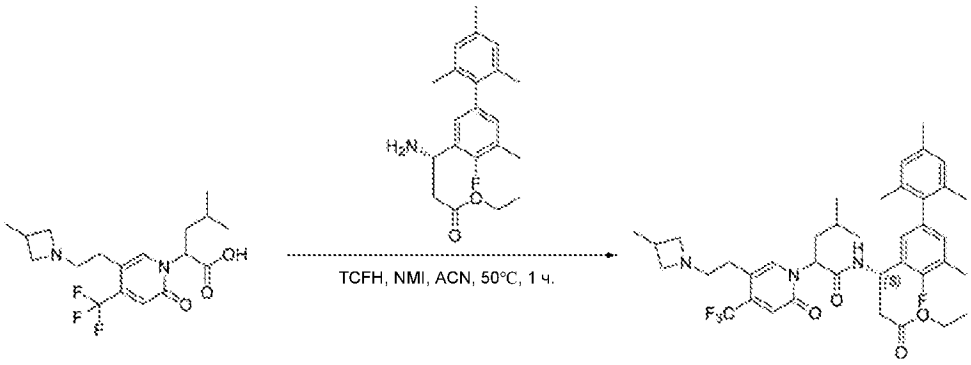
Этил-(3*S*)-3-(3-циклопропил-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пропанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (100,0 мг, 0,15 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (18,9 мг, 0,45 ммоль) в EtOH (2 мл) и воде (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь подкисляли до pH 6~7 с помощью 2 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–80% MeCN) с получением диастереомерных продуктов **KQ-P1** (22 мг) и **KQ-P2** (20 мг) в виде белых твердых веществ.

KQ-P1 ESI 644,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 6,78 – 6,61 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 5,49 – 5,37 (m, 2H), 2,94 – 2,88 (m, 2H), 2,82 – 2,69 (m, 2H), 2,66 – 2,44 (m, 8H), 2,19 – 2,03 (m, 6H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 4H), 1,60 (s, 3H), 0,56 – 0,38 (m, 1H), 0,34 – 0,19 (m, 2H), 0,07 – -0,17 (m, 2H).

KQ-P2 ESI 644,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 6,98 – 6,79 (m, 5H), 5,70 (dd, *J* = 10,3, 4,1 Гц, 1H), 5,57 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,69 – 2,42 (m, 2H), 2,34 – 2,20 (m, 6H), 2,14 – 1,99 (m, 1H), 1,92 (d, *J* = 10,7 Гц, 6H), 1,67 – 1,49 (m, 1H), 0,55 (dd, *J* = 13,0, 6,4 Гц, 1H), 0,57 – 0,53 (m, 2H), 0,08 – -0,16 (m, 2H).

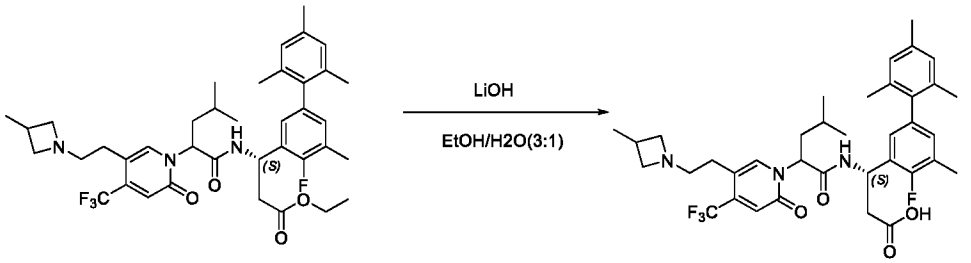
3–140. Получение (3S)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропановой кислоты (соединения KR-P1 и KR-P2)

Стадия 1. (3S)-Этил-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропаноат



Смесь 4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты (240 мг, 0,58 ммоль), (S)-этил-3-амино-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропаноата (200 мг, 0,58 ммоль), NMI (142 мг, 1,74 ммоль) и TCFH (243 мг, 0,87 ммоль) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM:MeOH 15:1) с получением (3S)-этил-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (310 мг). Выход 75,7% (ESI 700,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(4-Фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропановая кислота



(3S)-Этил-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропаноат (310 мг, 0,44 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH-H_2O$ (56 мг, 1,33 ммоль) в EtOH (2 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–70%

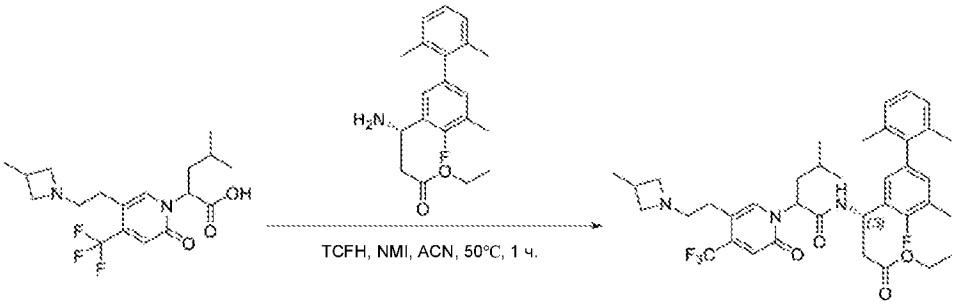
CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **KR-P1** (60 мг) и **KR-P2** (118 мг) в виде белых твердых веществ.

KR-P1 ESI 672,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 6,86 – 6,82 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,66 – 5,64 (m, 1H), 5,61 – 5,53 (m, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 2H), 3,63 – 3,59 (m, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,89 – 2,82 (m, 3H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,01 – 1,90 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,49 – 1,36 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Гц, 6H).

KR-P2 ESI 672,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 6,98 – 6,83 (m, 5H), 5,78 – 5,76 (m, 1H), 5,61 – 5,59 (m, 1H), 4,24 – 4,21 (m, 2H), 3,75 – 3,70 (m, 2H), 3,47 – 3,33 (m, 2H), 3,01 – 2,85 (m, 2H), 2,88 – 2,73 (m, 1H), 2,65 – 2,61 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 6H), 2,01 – 1,86 (m, 7H), 1,60 – 1,55 (m, 1H), 1,45 – 1,34 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Гц, 3H), 0,85 – 0,80 (m, 6H).

3–141. Получение (3S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропановой кислоты (соединения KS-P1 и KS-P2)

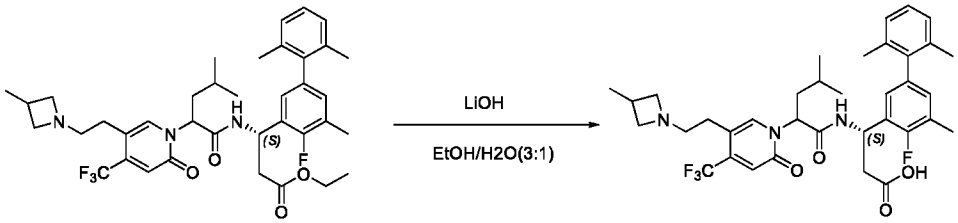
Стадия 1. (3S)-Этил-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропаноат



Смесь 4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентановой кислоты (250 мг, 0,61 ммоль), этил-(*S*)-3-амино-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (201 мг, 0,61 ммоль), NMI (150 мг, 1,83 ммоль) и TCFH (256 мг, 0,91 ммоль) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством колонки с силикагелем (DCM: MeOH 10:1) с получением

(3S)-этил-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропаноата в виде желтого масла (320 мг). Выход 76,6% (ESI 686,2 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(4-Фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропановая кислота



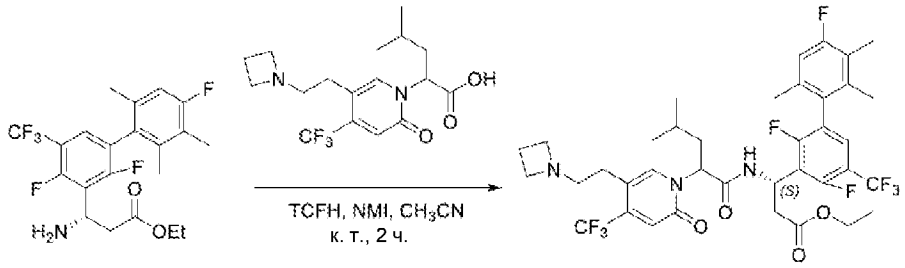
(3S)-Этил-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(4-метил-2-(5-(2-(3-метилазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)пропаноат (320 мг, 0,47 ммоль) обрабатывали с помощью $LiOH\text{-}H_2O$ (59 мг, 1,41 ммоль) в EtOH (2 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь подкисляли до pH 4~5 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–60% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **KS-P1** (75 мг) и **KS-P2** (132 мг) в виде белых твердых веществ.

KS-P1 ESI 658,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,15 – 6,99 (m, 3H), 6,94 – 6,81 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 5,61 – 5,63 (m, 2H), 4,07 –4,09 (m, 2H), 3,60 – 3,62 (m, 2H), 3,22 – 3,24 (m, 2H), 2,94 – 2,76 (m, 3H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 2,28 – 2,29 (m, 2H), 2,03 – 1,93 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,41 – 1,42 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,97 – 0,88 (m, 6H).

KS-P2 ESI 658,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,76 (s, 1H), 7,11 – 7,09 (m, 3H), 6,98 – 6,81 (m, 3H), 5,77– 5,75 (m, 1H), 5,61 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 4,21 – 4,18 (m, 2H), 3,75 – 3,72 (m, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 2H), 3,05 – 2,85 (m, 2H), 2,85 – 2,71 (m, 1H), 2,65 – 2,63 (m, 1H), 2,52 – 2,50 (m, 1H), 2,33 (d, J = 1,4 Гц, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 7H), 1,65 – 1,59 (m, 1H), 1,43 – 1,38 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 0,89 – 0,82 (m, 6H).

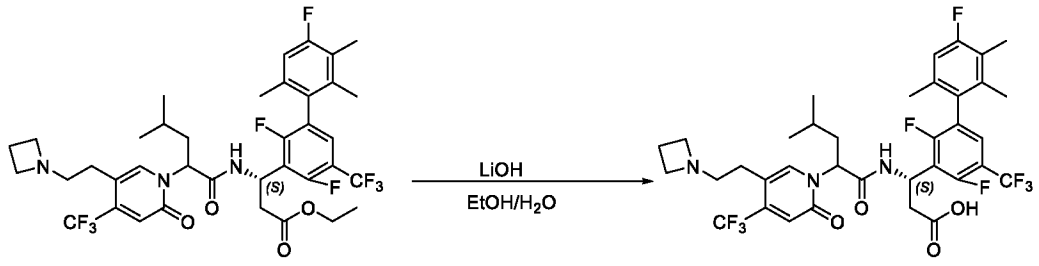
3–142. Получение (3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты (соединения KT-P1 и KT-P2)

Стадия 1. Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат



Смесь этил-(3S)-3-амино-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата (140 мг, 0,32 ммоль), 2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентановой кислоты (116 мг, 0,32 ммоль), TCFH (179 мг, 0,64 ммоль) и NMI (131 мг, 1,6 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством HPLC с обращенной фазой на колонке C18/40 г (A: вода с 10 мМ NH_4HCO3, B: CH_3OH, 0~85%) с получением этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (140 мг). Выход 56,4% (ESI 776,3 $[M+H]^+$).

Стадия 2. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота



Этил-(3S)-3-(2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2,4,4'-трифтор-2',3',6'-триметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропаноат (140 мг, 0,18 ммоль) обрабатывали с помощью LiOH-H_2O (22 мг, 0,54 ммоль) в EtOH (4 мл) и H_2O (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 5~6 с помощью 1 н. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC A (30–65% CH_3CN) с получением диастереомерных продуктов **KT-P1** (24 мг) и **KT-P2** (30 мг) в виде белых твердых веществ.

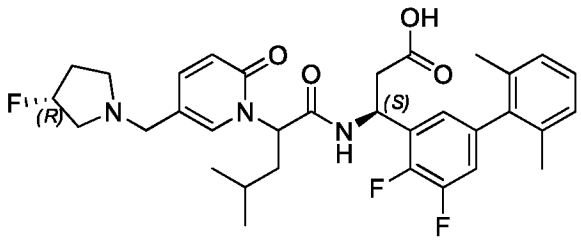
KT-P1 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,39 (m, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,99 – 6,80 (m, 2H), 5,71 (m, *J* = 9,2, 5,9 Гц, 2H), 4,12 (m, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,42 – 3,30 (m, 2H), 2,99 – 2,71 (m, 4H), 2,52 – 2,35 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,09 – 1,93 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,45 – 1,32 (m, 1H), 0,94 (m, *J* = 6,9 Гц, 6H).

KT-P2 ESI 748,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,44 (m, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,00 – 6,77 (m, 2H), 5,90 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,63 (m, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,12 (m, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,39 (m, *J* = 19,1, 13,7 Гц, 2H), 2,86 (m, *J* = 14,4, 13,3 Гц, 3H), 2,60 (m, *J* = 15,6, 4,2 Гц, 1H), 2,45 (m, *J* = 8,1 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (m, *J* = 21,4, 9,3, 4,8 Гц, 7H), 1,72 (m, *J* = 14,4, 7,3 Гц, 1H), 1,33 (m, *J* = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 0,88 (m, *J* = 10,6, 6,6 Гц, 6H).

Пример 4. Определение характеристик иллюстративных соединений по настоящему изобретению

Следующие соединения синтезировали с применением процедур, подобных процедурам, применяемым в примере 3.

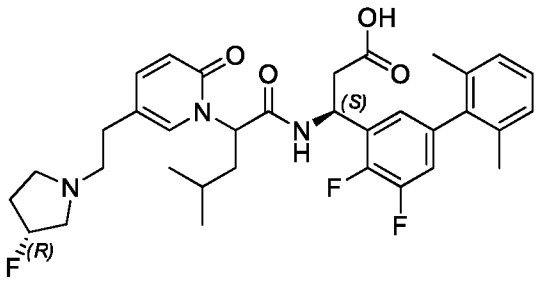
4–1. (3*S*)-3-(4,5-Дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BB-P1 и BB-P2)



BB-P1 ESI 598,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,74 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,16 – 7,00 (m, 3H), 6,93 – 6,80 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,71 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 5,34 – 5,13 (m, 1H), 3,80 – 3,61 (m, 2H), 3,17 – 2,93 (m, 3H), 2,83 – 2,63 (m, 3H), 2,33 – 2,16 (m, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,92 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,47 – 1,33 (m, 1H), 0,99 – 0,87 (m, 6H).

BB-P2 ESI 598,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,69 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 1H), 7,16 – 7,01 (m, 3H), 6,99 – 6,84 (m, 2H), 6,54 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,80 – 5,69 (m, 1H), 5,51 – 5,45 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 54,4 Гц, 1H), 4,18 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,83 (d, *J* = 13,2 Гц, 1H), 3,55 – 3,31 (m, 4H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,58 – 2,46 (m, 1H), 2,42 – 2,18 (m, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 7H), 1,58 – 1,36 (m, 2H), 0,84 (s, 6H).

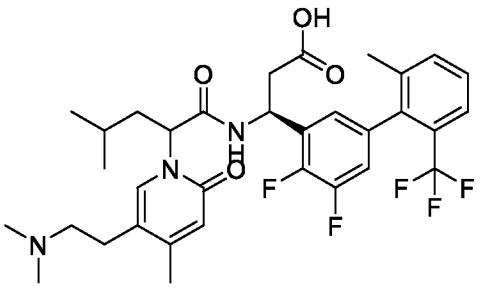
4–2. (3*S*)-3-(4,5-Дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BC-P1 и BC-P2)



BC-P1 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,22 – 7,04 (m, 3H), 6,98 – 6,87 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 6,43 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 5,7 Гц, 1H), 5,29 (d, *J* = 53,5 Гц, 1H), 3,48 – 3,33 (m, 1H), 3,31 – 3,02 (m, 5H), 2,83 – 2,57 (m, 4H), 2,42 – 2,10 (m, 2H), 2,05 – 1,81 (m, 8H), 1,51 – 1,35 (m, 1H), 0,98 – 0,79 (m, 6H).

BC-P2 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 7,19 – 7,00 (m, 3H), 6,97 – 6,90 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 6,51 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,66 – 5,52 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 3,66 – 3,32 (m, 5H), 3,16 (s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,63 — 2,42 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 29,3 Гц, 2H), 2,05 – 1,85 (m, 8H), 1,45 – 1,30 (m, 1H), 0,88 (t, *J* = 6,1 Гц, 6H).

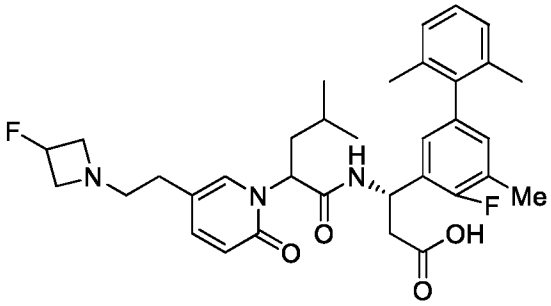
4–3. (3*S*)-3-(4,5-Дифтор-2'-метил-6'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BD-P1 и BD-P2)



BD-P1 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,65 – 7,46 (m, 4H), 7,03 – 6,87 (m, 2H), 6,30 (d, *J* = 21,6 Гц, 1H), 5,55 – 5,52 (m, 2H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,88 – 2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 3H)), 2,75(S,3H), 2,67 – 2,64 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,06 (s, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 3H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 0,94 – 0,90 (m, 6H).

BD-P2 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,67 – 7,44 (m, 4H), 7,08 – 6,91 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 20,9 Гц, 1H), 5,70 – 5,51 (m, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 1H), 3,20 – 3,18 (m, 1H), 2,99 – 2,74 (m, 8H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,52 – 2,47 (m, 1H), 2,28 – 2,26 (d, J = 10,0 Гц, 3H), 2,07 – 2,06 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,65 (m, 1H), 1,43 – 1,32 (m, 1H), 0,90 – 0,87 (m, 6H).

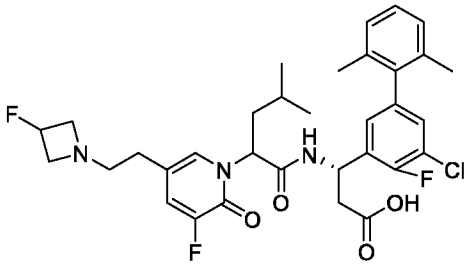
4–4. (3*S*)-3-(4-Фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BE-P1 и BE-P2)



BE-P1 ESI 594,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,52 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,19 – 7,02 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,83 – 6,73 (m, 1H), 6,48 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,69 – 5,57 (m, 1H), 5,54 – 5,43 (m, 1H), 5,33 – 5,09 (m, 1H), 4,20 – 4,06 (m, 1H), 4,03 – 3,87 (m, 1H), 3,78 – 3,63 (m, 2H), 3,27 – 3,06 (m, 2H), 2,77 – 2,53 (m, 4H), 2,31 (d, *J* = 1,3 Гц, 3H), 2,03 – 1,85 (m, 8H), 1,58 – 1,34 (m, 1H), 1,03 – 0,84 (m, 6H).

BE-P2 ESI 594,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,57 – 7,41 (m, 2H), 7,23 – 7,05 (m, 3H), 6,92 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 6,56 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,67 – 5,57 (m, 2H), 5,46 – 5,17 (m, 1H), 4,50 – 4,24 (m, 2H), 4,08 – 3,89 (m, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 2,86 – 2,60 (m, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,05 – 1,91 (m, 7H), 1,86 – 1,71 (m, 1H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,3 Гц, 6H).

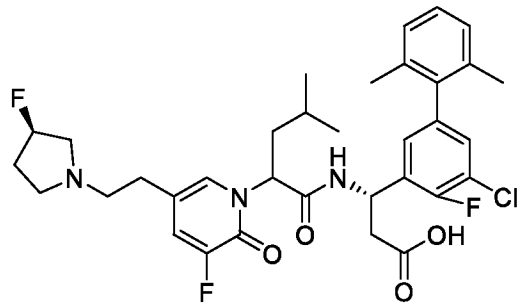
4–5. (3*S*)-3-(5-Хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BD2-P1 и BD2-P2)



BD2-P1 ESI 632,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 – 7,28 (m, 2H), 7,23 – 7,05 (m, 4H), 6,97 (dd, *J* = 6,3, 1,9 Гц, 1H), 5,69 (dd, *J* = 9,4, 6,8 Гц, 1H), 5,52 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 5,25 (dt, *J* = 57,2, 4,2 Гц, 1H), 4,15 (dt, *J* = 44,5, 9,1 Гц, 2H), 3,96 – 3,70 (m, 2H), 3,23 (dt, *J* = 11,3, 5,6 Гц, 2H), 2,94 – 2,45 (m, 4H), 2,13 – 1,80 (m, 8H), 1,59 – 1,25 (m, 1H), 1,15 – 0,78 (m, 6H).

BD2-P2 ESI 632,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 – 7,27 (m, 2H), 7,14 (dt, *J* = 12,8, 6,1 Гц, 5H), 5,87 – 5,52 (m, 2H), 5,30 (dt, *J* = 57,3, 4,4 Гц, 1H), 4,43 – 4,14 (m, 2H), 4,06 – 3,75 (m, 2H), 3,33 – 3,25 (m, 2H), 2,87 – 2,40 (m, 4H), 2,17 – 1,85 (m, 7H), 1,88 – 1,67 (m, 1H), 1,50 – 1,22 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

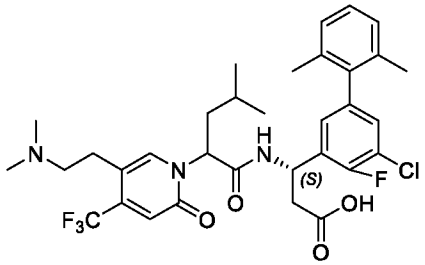
4–6. (3*S*)-3-(5-Хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BE2-P1 и BE2-P2)



BE2-P1 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 4H), 6,98 – 6,97 (m, 1H), 5,71 – 5,67 (m, 1H), 5,52 – 5,49 (m, 1H), 5,35 – 5,21 (m, 1H), 3,41 – 3,12 (m, 6H), 2,81 – 2,69 (m, 4H), 2,37 – 2,20 (m, 2H), 2,05 – 1,88 (m, 8H), 1,44 – 1,40 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

BE2-P2 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 5H), 5,70 – 5,58 (m, 2H), 5,41 – 5,27 (m, 1H), 3,67 – 3,21 (m, 6H), 2,88 – 2,83 (m, 2H), 2,60 – 2,53 (m, 2H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 7H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,40 – 1,35 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

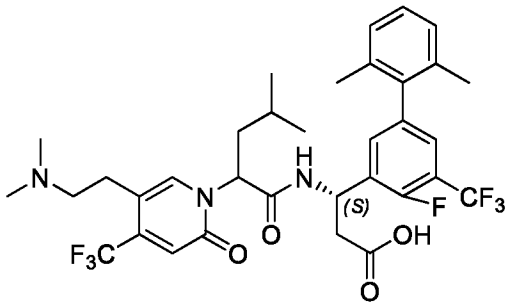
4–7. (3*S*)-3-(5-Хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BF-P1 и BF-P2)



BF-P1 ESI 652,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,11– 7,03 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 5,82 – 5,62 (m, 1H), 5,62 – 5,46 (m, 1H), 3,21 – 2,89 (m, 4H), 2,83 (s, 6H), 2,77 – 2,72 (m, 2H), 2,05 – 1,89 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

BF-P2 ESI 652,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,24 – 7,04 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 5,75 – 5,70 (m, 1H), 5,66 – 5,62 (m, 1H), 3,29 – 3,21 (m, 2H), 3,09 – 2,98(m, 2H), 2,84 (d, *J* = 5,9 Гц, 6H), 2,68 – 2,53 (m, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 7H), 1,76 – 1,69 (m, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H), 0,88 – 0,86 (m, 6H).

4–8. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения BG-P1 и BG-P2)

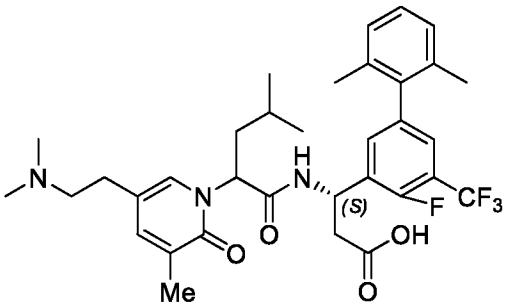


BG-P1 ESI 686,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,73 – 5,64 (m, 1H), 5,62 – 5,59 (m, 1H), 3,17 – 3,12 (m, 2H), 2,97 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 2,80 (d, *J* = 11,1 Гц, 6H), 2,76 – 2,73 (m, 2H), 2,11 – 1,89 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

BG-P2 ESI 686,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H),

5,76 – 5,72(m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,25 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,71 – 2,66 (m, 1H), 2,61 – 2,54 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 2,4 Гц, 6H), 1,99 – 1,94 (m, 1H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,46 – 1,30 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

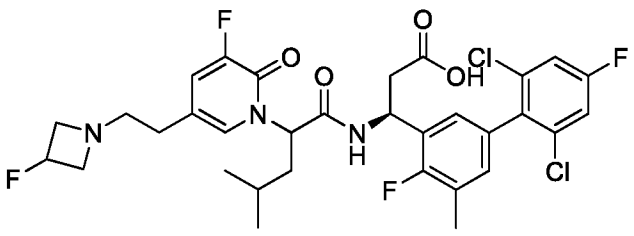
4–9. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения BH-P1 и BH-P2)



BH-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 5,45 (t, *J* = 5,3 Гц, 1H), 3,37 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,32 – 3,29 (m, 1H), 3,27 – 3,17 (m, 1H), 2,82 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,71 – 2,66 (m, 1H), 2,56 – 2,51 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 14,9 Гц, 1H), 1,97 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,94 (s, 3H), 1,44 – 1,39 (m, 1H), 0,95 – 0,90 (m, 6H).

BH-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,76 – 5,72 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,70 – 2,54 (m, 2H), 2,02 (d, *J* = 2,4 Гц, 6H), 1,99 – 1,92 (m, 1H), 1,77 – 1,72 (m, 1H), 1,46 – 1,30 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

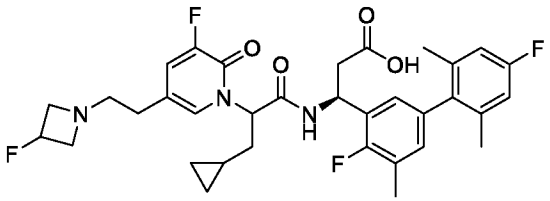
4–10. (3*S*)-3-(2',6'-Дихлор-4,4'-дифтор-5-метилбифенил-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BI-P1 и BI-P2)



GI-P1 ESI 670,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,42 (s, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 5,70 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,59 – 5,46 (m, 1H), 5,32 – 5,08 (m, 1H), 4,18 – 3,92 (m, 2H), 3,82 – 3,57 (m, 2H), 3,22 – 3,03 (m, 2H), 2,79 – 2,53 (m, 4H), 2,31 (d, *J* = 1,3 Гц, 3H), 1,97 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,51 – 1,33 (m, 1H), 1,01 – 0,86 (m, 6H).

GI-P2 ESI 670,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,45 – 7,31 (m, 4H), 7,14 – 6,99 (m, 2H), 5,75 – 5,61 (m, 2H), 5,42 – 5,18 (m, 1H), 4,44 – 4,21 (m, 2H), 4,11 – 3,85 (m, 2H), 3,36 – 3,34 (m, 2H), 2,80 – 2,44 (m, 4H), 2,34 (d, *J* = 1,3 Гц, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,47 – 1,30 (m, 1H), 0,99 – 0,86 (m, 6H).

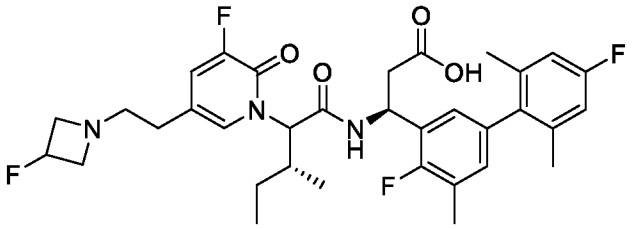
4–11. (3*S*)-3-(3-Циклопропил-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пропанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения BJ-P1 и BJ-P2)



BJ-P1 ESI 628,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,37 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 6,91 – 6,64 (m, 4H), 5,55 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,48 – 5,40 (m, 1H), 5,13 (d, *J* = 57,3 Гц, 1H), 3,98 (d, *J* = 16,3 Гц, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,03 (d, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,59 – 2,50 (m, 3H), 1,99 – 1,85 (m, 5H), 1,81 (d, *J* = 9,0 Гц, 3H), 0,56 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 0,36 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 0,13 – -0,07 (m, 2H).

BJ-P2 ESI 628,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 – 7,28 (m, 2H), 7,03 – 6,71 (m, 4H), 5,75 – 5,55 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 57,3 Гц, 1H), 4,47 – 4,17 (m, 2H), 4,12 – 3,75 (m, 2H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 2,82 – 2,46 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,18 – 1,91 (m, 7H), 1,77 – 1,60 (m, 1H), 0,58 (s, 1H), 0,42 – 0,23 (m, 2H), 0,15 – -0,07 (m, 2H).

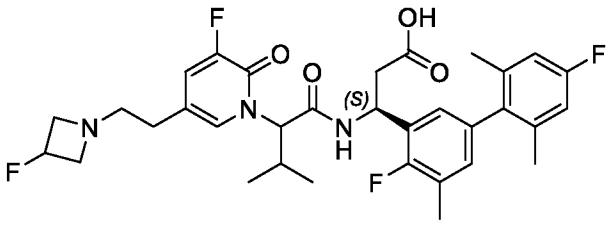
4–12. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((3*R*)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BK-P1 и BK-P2)



BK-P1 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,86 – 6,76 (m, 4H), 5,66 – 5,55 (m, 1H), 5,35 – 5,33 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 5,23 – 5,09 (m, 1H), 3,85 – 3,80 (m, 2H), 3,52 – 3,49 (m, 2H), 2,91 – 2,88 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,80 – 2,78 (m, 2H), 2,55 – 2,52 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,28 (d, J = 1,5 Гц, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,69 – 1,68 (m, 1H), 1,30 – 1,26 (m, 1H), 1,03 – 0,99 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H), 0,75 – 0,74 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H).

BK-P2 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 7,36 – 7,34 (d, *J* = 10,3 Гц, 1H), 7,00 – 6,93 (dd, *J* = 20,7, 6,6 Гц, 2H), 6,86 – 6,84 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,75 – 5,72 (dd, *J* = 10,3, 4,1 Гц, 1H), 5,39 – 5,23 (m, 2H), 4,47 – 4,22 (m, 2H), 4,09 – 3,85 (m, 2H), 3,30 – 3,28 (m, 2H), 2,75 – 2,72 (m, 2H), 2,67 – 2,47 (m, 2H), 2,41 – 2,20 (m, 4H), 2,02 (s, 6H), 1,17 – 1,10 (m, 1H), 1,08 – 0,88 (m, 4H), 0,85 – 0,81 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

4–13. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BL-P1 и BL-P2)

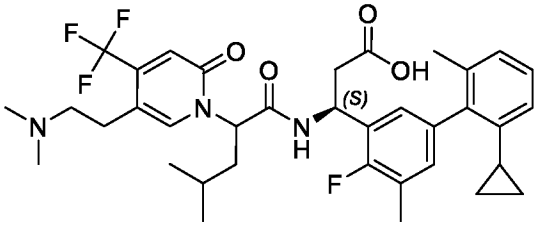


BL-P1 ESI 616,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 10,9 Гц, 1H), 6,94 – 6,65 (m, 4H), 5,62 (s, 1H), 5,26 (d, *J* = 11,1 Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,78 (s, 5H), 2,48 (d, *J* = 31,1 Гц, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,6 Гц, 3H).

BL-P2 ESI 616,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,44 (s, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 7,02 – 6,72 (m, 4H), 5,88 – 5,62 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,24 (d, *J* = 11,0 Гц, 2H), 4,32

(s, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,74 (d, *J* = 5,1 Гц, 2H), 2,66 – 2,39 (m, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,01 (d, *J* = 3,3 Гц, 6H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,75 (d, *J* = 6,7 Гц, 3H).

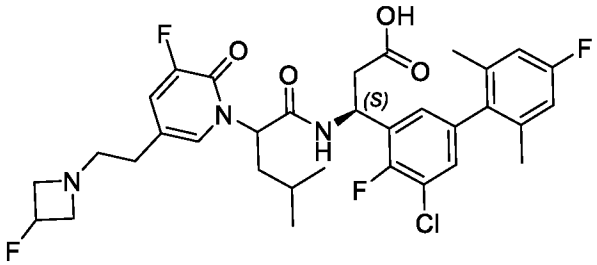
4–14. (3*S*)-3-(2'-Циклопропил-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BM-P1 и BM-P2)



BM-P1 ESI 658,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,91 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,07 – 6,87 (m, 3H), 6,76 (d, *J* = 11,4 Гц, 2H), 5,83 – 5,64 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 3,18 – 2,98 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,82 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 2,80 – 2,48 (m, 8H), 2,32 (d, *J* = 17,2 Гц, 3H), 2,12 – 1,89 (m, 3H), 1,81 (s, 1H), 1,57 – 1,26 (m, 2H), 1,02 – 0,83 (m, 6H), 0,75 – 0,61 (m, 1H), 0,60 – 0,22 (m, 3H).

BM-P2 ESI 658,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (d, *J* = 11,7 Гц, 1H), 7,28 – 6,65 (m, 6H), 5,82 – 5,43 (m, 2H), 3,30 – 3,09 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,80 (d, *J* = 2,6 Гц, 6H), 2,70 – 2,42 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,10 – 1,90 (m, 4H), 1,80 – 1,60 (m, 1H), 1,55 – 1,28 (m, 2H), 1,00 – 0,80 (m, 6H), 0,79 – 0,45 (m, 4H).

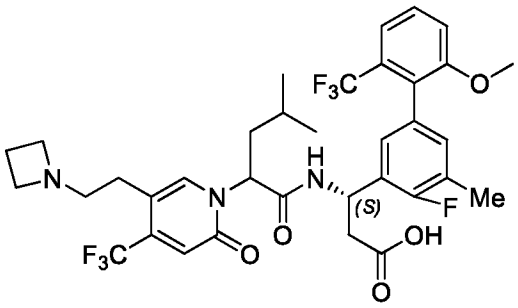
4–15. (3*S*)-3-(5-Хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BN-P1 и BN-P2)



BN-P1 ESI 650,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,38 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,65 – 5,52 (m, 1H), 5,45 (t, *J* = 6,3 Гц, 1H), 5,18 (d, *J* = 57,7 Гц, 1H), 4,14 – 3,88 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,78 – 2,52 (m, 4H), 2,02 – 1,75 (m, 8H), 1,46 – 1,28 (m, 1H), 0,98 – 0,76 (m, 6H).

BN-P2 ESI 650,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,33 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 7,06 – 6,94 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,70 – 5,51 (m, 2H), 5,27 (d, *J* = 57,4 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,76 – 2,35 (m, 4H), 1,96 (d, *J* = 13,7 Гц, 6H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,39 – 1,24 (m, 1H), 0,96 – 0,63 (m, 6H).

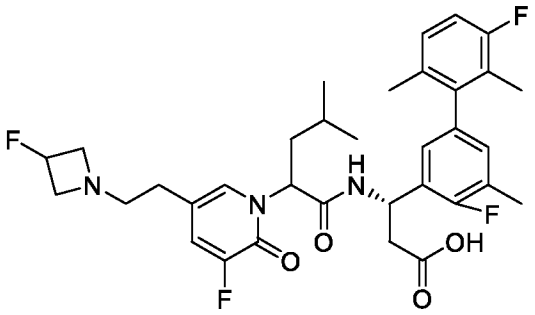
4–16. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2'-метокси-5-метил-6'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения BO-P1 и BO-P2)



BO-P1 ESI 714,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,83 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,25 (m, 2H), 7,04 – 6,96 (m, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 10,1 Гц, 1H), 5,74 – 5,60 (m, 2H), 4,09 – 3,89 (m, 4H), 3,72 (d, *J* = 21,5 Гц, 3H), 3,32 – 3,19 (m, 2H), 2,94 – 2,81 (m, 2H), 2,77 – 2,62 (m, 2H), 2,50 – 2,34 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,06 – 1,89 (m, 2H), 1,53 – 1,32 (m, 1H), 0,96-0,92 (m, 6H).

BO-P2 ESI 714,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,71 (d, *J* = 4,3 Гц, 1H), 7,54 (t, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 5,85 – 5,72 (m, 1H), 5,63 – 5,59 (m, 1H), 4,14 (s, 4H), 3,75 (d, *J* = 2,7 Гц, 3H), 3,40 (d, *J* = 25,2 Гц, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 2,82 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 2,70 – 2,57 (m, 1H), 2,54 – 2,42 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 – 1,91 (m, 1H), 1,70 – 1,57 (m, 1H), 1,46 – 1,41 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 4,9 Гц, 6H).

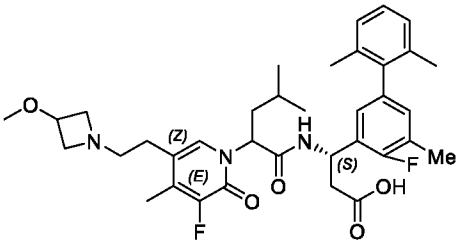
4–17. (3*S*)-3-(3',4-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BP-P1 и BP-P2)



BP-P1 ESI 630,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 1H), 7,01 – 6,76 (m, 3H), 5,67 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,20 (d, *J* = 57,8 Гц, 1H), 4,00 (d, *J* = 43,3 Гц, 2H), 3,76 – 3,45 (m, 2H), 3,09 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 2,84 – 2,50 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,02 – 1,64 (m, 8H), 1,48 – 1,18 (m, 1H), 1,06 – 0,77 (m, 6H).

BP-P2 ESI 630,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,37 (d, *J* = 10,7 Гц, 2H), 7,16 – 7,03 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,9 Гц, 3H), 5,75 – 5,52 (m, 2H), 5,30 (d, *J* = 57,4 Гц, 1H), 4,30 (d, *J* = 18,4 Гц, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,31 – 3,14 (m, 2H), 2,84 – 2,42 (m, 4H), 2,34 (d, *J* = 1,3 Гц, 3H), 2,03 – 1,84 (m, 7H), 1,83 – 1,66 (m, 1H), 1,50 – 1,21 (m, 1H), 0,99 – 0,75 (m, 6H).

4–18. (3*S*)-3-(4-Фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (соединения BQ-P1 и BQ-P2)

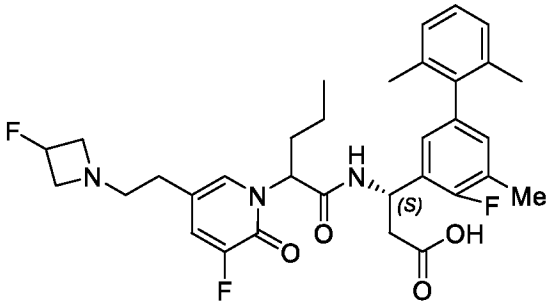


BQ-P1 ESI 638,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,39 (s, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 3H), 6,88 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 5,64 – 5,53 (m, 2H), 4,24 – 4,08 (m, 3H), 3,73 – 3,61 (m, 2H),

3,30 – 3,26 (m, 5H), 2,83 – 2,67 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 6,7 Гц, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 8H), 1,40 – 1,35 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 6H).

BQ-P2 ESI 638,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,20 (s, 1H), 7,04 – 6,94 (m, 3H), 6,84 – 6,80 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 5,61 – 5,42 (m, 2H), 4,37 – 4,09 (m, 3H), 3,83 – 3,70 (m, 2H), 3,38 – 3,22(m,5H), 2,83 – 2,32(m,4H), 2,22 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,10 (d, *J* = 2,8 Гц, 3H), 1,96 – 1,80 (m, 7H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 1H), 0,79-0,78 (m, 6H).

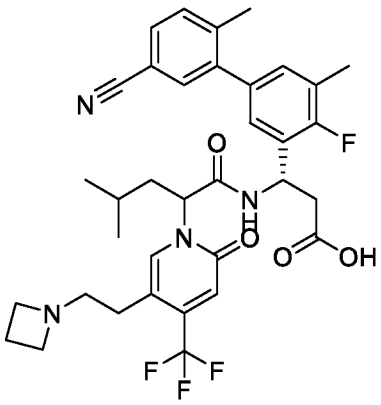
4–19. (3*S*)-3-(4-Фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BR-P1 и BR-P2)



BR-P1 ESI 598,3 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,49 – 7,23 (m, 2H), 7,19 – 7,00 (m, 3H), 6,96 – 6,66 (m, 2H), 5,74 – 5,44 (m, 2H), 5,19 (d, *J* = 57,3 Гц, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,77 – 3,41 (m, 2H), 3,18 – 3,00 (m, 2H), 2,87 – 2,47 (m, 4H), 2,38 – 2,22 (m, 3H), 2,22 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,73 (m7H), 1,44 – 1,20 (m, 2H), 1,06 – 0,78 (m, 3H).

BR-P2 ESI 598,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,44 – 7,29 (m, 2H), 7,18 – 7,01 (m, 3H), 6,99 – 6,79 (m, 2H), 5,73 – 5,49 (m, 2H), 5,24 (d, *J* = 57,6 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,73 (d, *J* = 9,2 Гц, 2H), 3,14 (d, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,75 – 2,48 (m, 4H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,02 (t, *J* = 8,9 Гц, 6H), 1,91 – 1,76 (m, 1H), 1,35 – 1,12 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).

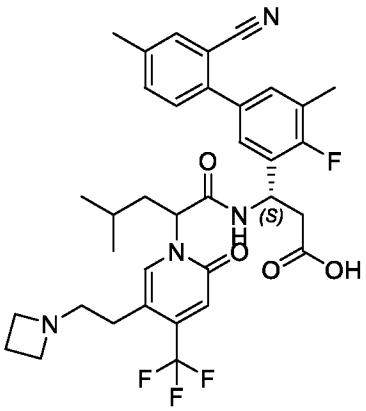
4–20. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5'-циано-4-фтор-2',5-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения BS-P1 и BS-P2)



BS-P1 ESI 655,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,69 – 7,57 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,17 – 7,01 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,75 – 5,43 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,15 (s, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,78 – 2,61 (m, 2H), 2,52 – 2,37 (m, 2H), 2,31 (d, *J* = 7,7 Гц, 6H), 2,11 – 1,90 (m, 2H), 1,42 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 0,96 (t, *J* = 6,4 Гц, 6H).

BS-P2 ESI 655,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,83 – 5,71 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,42 (d, *J* = 15,1 Гц, 2H), 3,01 – 2,75 (m, 2H), 2,70 – 2,42 (m, 4H), 2,41 – 2,26 (m, 6H), 2,10 – 1,93 (m, 1H), 1,79 – 1,63 (m, 1H), 1,55 – 1,29 (m, 1H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Гц, 6H).

4–21. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-циано-4-фтор-4',5-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения BT-P1 и BT-P2)

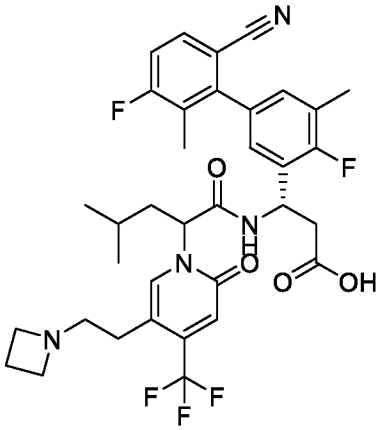


BT-P1 ESI 655,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 – 7,30 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,78 – 5,59 (m, 2H), 3,84 – 3,80 (m, 4H), 3,15

– 3,10 (m, 2H), 2,75 – 2,72 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,34 – 2,30 (m, 5H), 2,06 – 2,01 (m, 2H), 1,40 – 1,37 (m, 1H), 0,99 – 0,96 (m, 6H).

BT-P2 ESI 655,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,51 – 7,34 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 5,75 – 5,69 (m, 2H), 4,05 – 4,01 (m, 4H), 2,95 – 2,55 (m, 5H), 2,46 – 2,37 (m, 9H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,85 – 1,75 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H),), 0,94 – 0,92 (m, 6H).

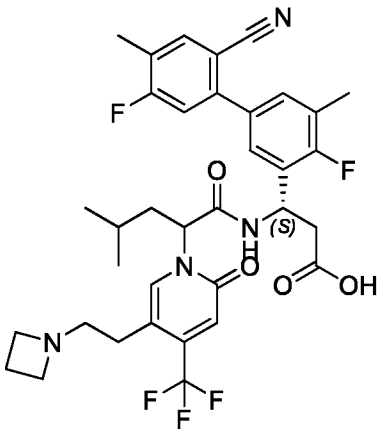
4–22. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(6'-циано-3',4-дифтор-2',5-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения BU-P1 и BU-P2)



BU-P1 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 2H), 6,80 – 6,75 (d, *J* = 22,1 Гц, 1H), 5,76 – 5,62 (m, 2H), 4,02 – 3,97 (m, 4H), 3,32 – 3,15 (m, 2H), 2,95 – 2,60 (m, 4H), 2,51 – 2,25 (m, 5H), 2,11 – 1,93 (m, 5H), 1,45 – 1,44 (m, 1H), 0,97 – 0,96 (m, 6H).

BU-P2 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 – 7,66 (m, 2H), 7,37 – 7,08 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 5,85 – 5,56 (m, 2H), 4,16 – 4,10 (m, 4H), 3,43 – 3,42 (m, 2H), 3,02 – 2,75 (m, 2H), 2,66 (d, *J* = 12,1 Гц, 1H), 2,62 – 2,30 (m, 6H), 2,18 – 1,95 (m, 4H), 1,80 – 1,64 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,92 – 0,91 (m, 6H).

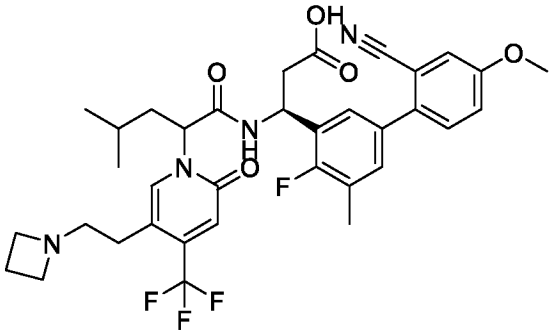
4–23. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-циано-4,5'-дифтор-4',5-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения BV-P1 и BV-P2)



BV-P1 ESI 673,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,96 (s, 1H), 7,73 – 7,46 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 7,07 – 6,69 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,62 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,27 – 3,11 (m, 2H), 2,92 – 2,58 (m, 4H), 2,45 – 2,21 (m, 8H), 2,12 – 1,91 (m, 2H), 1,41 (s, 1H), 1,04 – 0,88 (m, 6H).

BV-P2 ESI 673,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,78 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,78 – 5,65 (m, 2H), 4,13 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,48 – 3,35 (m, 2H), 2,99 – 2,75 (m, 2H), 2,70 – 2,42 (m, 4H), 2,37 (s, 6H), 2,11 – 1,93 (m, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 1H), 1,51 – 1,30 (m, 1H), 1,05 – 0,85 (m, 6H).

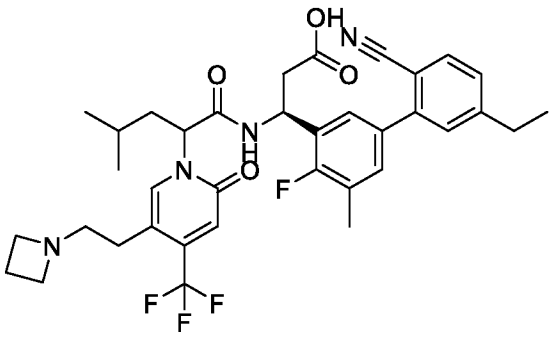
4–24. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-циано-4-фтор-4'-метокси-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения BW-P1 и BW-P2)



BW-P1 ESI 671,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,93 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,15 (d, *J* = 52,3 Гц, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,68 – 5,60 (m, 1H), 3,95 (d, *J* = 7,9 Гц, 4H), 3,90 (d, *J* = 10,4 Гц, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,75 (m, 3H), 2,46 – 2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 0,98 (m, 6H).

BW-P2 ESI 671,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,38 (ddm, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,70 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,7 Гц, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,50 – 2,41 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,41 (m, 2H), 0,93 (m, 6H).

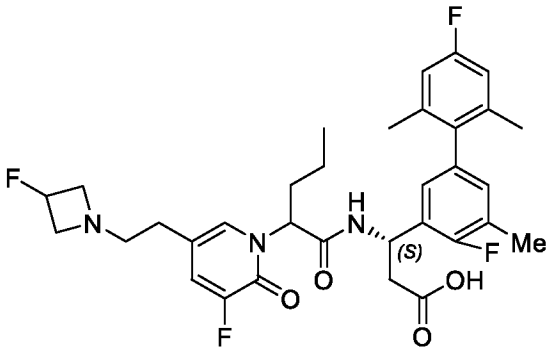
4–25. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-циано-5'-этил-4-фтор-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения BX-P1 и BX-P2)



BX-P1 ESI 669,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,96 – 7,83 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,46 – 7,16 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 5,82 – 5,48 (m, 2H), 4,07 – 3,90 (m, 4H), 3,31 – 3,14 (m, 2H), 2,88 – 2,66 (m, 6H), 2,49 – 2,30 (m, 5H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,52 – 1,21 (m, 4H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

BX-P2 ESI 669,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 – 7,66 (m, 2H), 7,47 – 7,28 (m, 4H), 6,93 (s, 1H), 5,73 (t, *J* = 7,7 Гц, 2H), 4,16 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,53 – 3,34 (m, 2H), 3,04 – 2,30 (m, 11H), 2,10 – 1,93 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,46 – 1,23 (m, 4H), 1,01 – 0,83 (m, 6H).

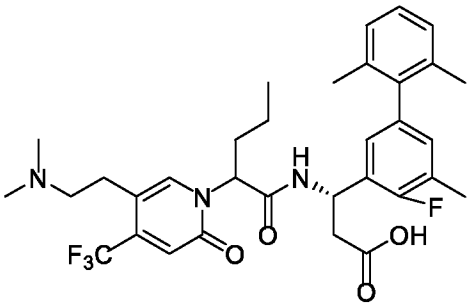
4–26. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения BY-P1 и BY-P2)



BY-P1 ESI 616,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 1H), 6,91 – 6,68 (m, 4H), 5,67 – 5,44 (m, 2H), 5,21 (d, *J* = 57,3 Гц, 1H), 4,02 (d, *J* = 35,4 Гц, 2H), 3,83 – 3,54 (m, 2H), 3,20 – 2,99 (m, 2H), 2,82 – 2,53 (m, 4H), 2,29 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 1,42 – 1,21 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).

BY-P2 ESI 616,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,44 – 7,28 (m, 2H), 7,01 – 6,76 (m, 4H), 5,69 – 5,49 (m, 2H), 5,29 (d, *J* = 57,4 Гц, 1H), 4,38 – 4,13 (m, 2H), 4,02 – 3,74 (m, 2H), 3,37 – 3,20 (m, 2H), 2,81 – 2,43 (m, 4H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,35 – 1,09 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Гц, 3H).

4–27. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)пентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения BZ-P1 и BZ-P2)

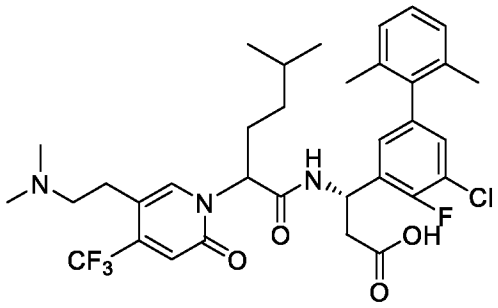


BZ-P1 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 3H), 6,90 – 6,86 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 2H), 3,18 – 3,14 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 22,6 Гц, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,76 – 2,73 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,37 – 1,30 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H).

BZ-P2 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,14 – 7,65 (m, 3H), 6,95 – 6,89 (m, 3H), 5,73 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 5,53 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,33 – 3,20 (m,

2H), 3,01 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,56 – 2,51 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,07 – 2,00 (m, 7H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 0,89 (d, *J* = 3,5 Гц, 3H).

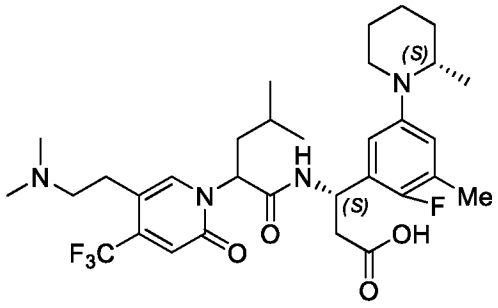
4–28. (3*S*)-3-(5-Хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CA-P1 и CA-P2)



CA-P1 ESI 666,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,53 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 5,49 – 5,45 (m, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 8,0 Гц, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,73 – 2,71 (m, 2H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,97 – 1,91 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,27 – 1,18 (m, 1H), 1,13 – 1,04 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 3,2 Гц, 3H), 0,86 (d, *J* = 3,6 Гц, 3H).

CA-P2 ESI 666,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 7,10 – 7,08 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,71 – 5,68 (m, 1H), 5,46 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 3,28 – 3,15 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,68 – 2,63 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 1,16 – 0,99 (m, 2H), 0,82 (d, *J* = 5,2 Гц, 3H), 0,80 (d, *J* = 4,8 Гц, 3H).

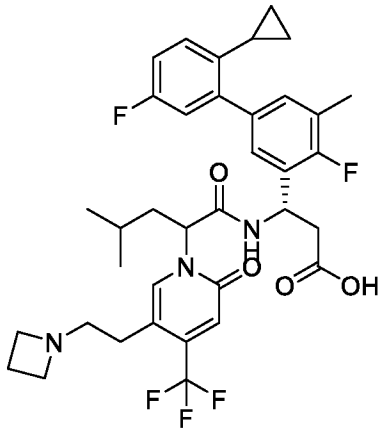
4–29. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2-фтор-3-метил-5-((*S*)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)пропановая кислота (диастереомерные соединения CB-P1 и CB-P2)



CB-P1 ESI 625,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,91 – 6,74 (m, 3H), 5,74 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,49 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,49 – 3,38 (m, 1H), 3,13 – 2,82 (m, 6H), 2,77 – 2,62 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,91 – 1,36 (m, 7H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H), 0,79 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

CB-P2 ESI 625,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,01 – 6,78 (m, 3H), 5,74 – 5,55 (m, 2H), 3,59 – 3,44 (m, 1H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 3,08 – 2,90 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,62 – 2,42 (m, 2H), 2,25 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,04 – 1,35 (m, 9H), 0,99 – 0,86 (m, 9H).

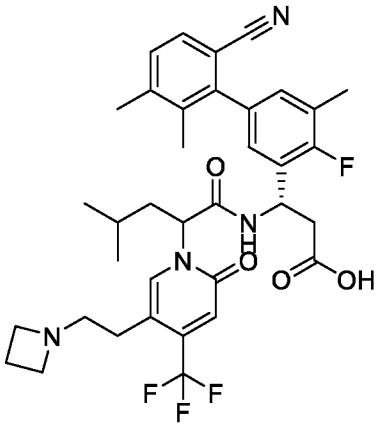
4–30. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-циклопропил-4,5'-дифтор-5-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения CC-P1 и CC-P2)



CC-P1 ESI 674,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,87 (s, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 7,03 – 6,98 (m, 2H), 6,89 – 6,82 (m, 2H), 5,73 – 5,56 (m, 2H), 4,09 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,35 – 3,32 (m, 2H), 2,87 – 2,84 (m, 2H), 2,76 – 2,75 (m, 2H), 2,48 – 2,43 (m, 2H), 2,31 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,05 – 1,97 (m, 2H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,16 – 1,39 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H), 0,79 – 0,74 (m, 2H), 0,57 – 0,53 (m, 2H).

CC-P2 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 7,05 – 6,91 (m, 4H), 5,77 – 5,74 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,42 – 3,32 (m, 2H), 2,96 – 2,81 (m, 2H), 2,67 – 2,45 (m, 4H), 2,35 (t, *J* = 8,8 Гц, 3H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,83 – 1,66 (m, 2H), 1,42 – 1,38 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H), 0,84 – 0,79 (m, 2H), 0,63 – 0,59 (m, 2H).

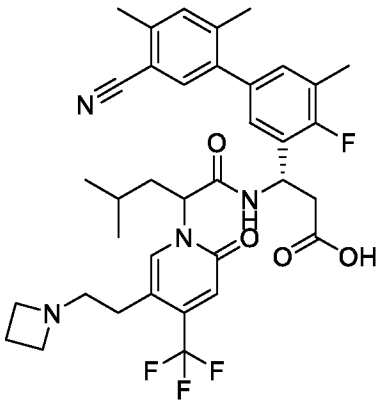
4–31. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(6'-циано-4-фтор-2',3',5-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения CD-P1 и CD-P2)



CD-P1 ESI 669,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,61 – 7,27 (m, 2H), 7,16 – 6,95 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 35,8 Гц, 1H), 5,80 – 5,43 (m, 2H), 4,11 – 3,86 (m, 4H), 3,31 – 3,15 (m, 2H), 2,94 – 2,60 (m, 4H), 2,51 – 2,24 (m, 8H), 2,15 – 1,89 (m, 5H), 1,56 – 1,38 (m, 1H), 1,09 – 0,83 (m, 6H).

CD-P2 ESI 669,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,22 – 7,05 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,90 – 5,53 (m, 2H), 4,32 – 3,89 (m, 4H), 3,54 – 3,33 (m, 2H), 3,11 – 2,29 (m, 12H), 2,07 – 1,92 (m, 4H), 1,83 – 1,64 (m, 1H), 1,52 – 1,30 (m, 1H), 0,97 – 0,81 (m, 6H).

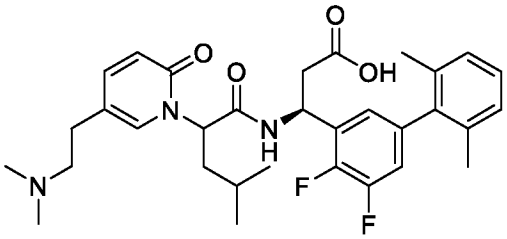
4–32. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5'-циано-4-фтор-2',4',5-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения CE-P1 и CE-P2)



CE-P1 ESI 669,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,26 (d, J = 40,1 Гц, 2H), 6,96 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,74 – 5,22 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,21 – 3,09 (m, 2H), 2,66 (dt, *J* = 11,9, 7,1 Гц, 4H), 2,49 – 2,19 (m, 5H), 2,15 (d, *J* = 20,6 Гц, 6H), 1,90 (m, *J* = 13,4, 6,1 Гц, 2H), 1,47 – 1,10 (m, 1H), 0,83 (t, *J* = 6,2 Гц, 6H).

CE-P2 ESI 669,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 42,0 Гц, 2H), 7,13 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,92 – 5,45 (m, 2H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,40 (d, *J* = 16,8 Гц, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,75 – 2,55 (m, 1H), 2,52 – 2,41 (m, 6H), 2,40 – 2,18 (m, 6H), 2,12 – 1,88 (m, 1H), 1,82 – 1,53 (m, 1H), 1,53 – 1,20 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,6 Гц, 6H).

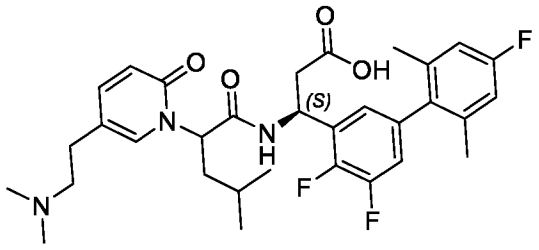
4–33. (3*S*)-3-(4,5-Дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CF-P1 и CF-P2)



CF-P1 ESI 568,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,64 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,11 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 6,52 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,32 – 3,19 (s, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,70 – 2,64 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 8H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

CF-P2 ESI 568,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,65 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 7,01 – 6,90 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,54 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,66 – 5,52 (m, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 7H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,08 – 1,91 (m, 7H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,49 – 1,35 (m, 1H), 0,93 – 0,88 (m, 6H).

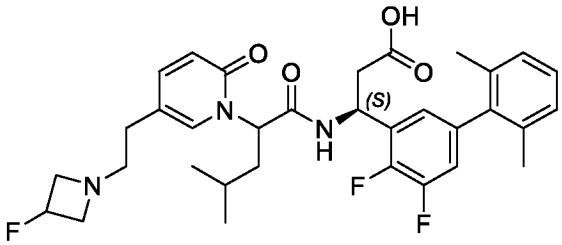
4–34. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения CG-P1 и CG-P2)



CG-P1 ESI 586,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,79 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,52 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 2,93 – 2,80 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,10 – 1,91 (m, 8H), 1,44 (s, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 6H).

CG-P2 ESI 586,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,65 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 1H), 6,90 – 6,81 (m, 3H), 6,55 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,64 – 5,54 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 7H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 7H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 0,96 – 0,86 (m, 6H).

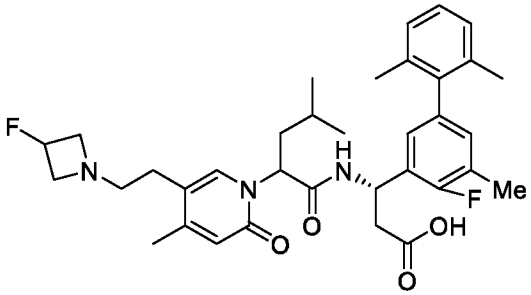
4–35. (3*S*)-3-(4,5-Дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CH-P1 и CH-P2)



CH-P1 ESI 598,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 6,47 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,62 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,1 Гц, 1H), 5,31 – 5,14 (m, 1H), 4,17 – 3,96 (m, 2H), 3,82 – 3,67 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,78 – 2,58 (m, 4H), 2,03 – 1,89 (m, 8H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 6H).

CH-P2 ESI 598,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,53 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,03 – 6,94 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,68 – 5,60 (m, 2H), 5,41 – 5,22 (m, 1H), 4,47 – 4,27 (m, 2H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,79 – 2,62 (m, 3H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,2 Гц, 6H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,1 Гц, 6H).

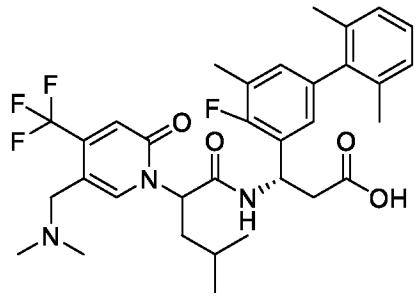
4–36. (3*S*)-3-(4-Фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CI-P1 и CI-P2)



CI-P1 ESI 608,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,45 (s, 0,47HCOOH), 7,54 (s, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 3H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,68 – 5,48 (m, 2H), 5,40 – 5,14 (m, 1H), 4,35 – 4,13 (m, 2H), 4,06 – 3,86 (m, 2H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 2,88 – 2,65 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,01 – 1,89 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 6H).

CI-P2 ESI 608,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,45 (s, 0,23HCOOH), 7,46 (s, 1H), 7,20 – 7,02 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 5,0 Гц, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,75 – 5,54 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 57,3 Гц, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 2H), 4,16 – 3,96 (m, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 2,90 – 2,82 (m, 1H), 2,74 – 2,63(m, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 – 1,85 (m, 7H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,44 – 1,34 (m, 1H), 0,91 – 0,87 (m, 6H).

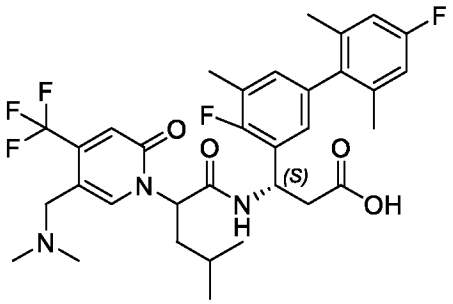
4–37. (3*S*)-3-(2-(5-((Диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения CJ-P1 и CJ-P2)



CJ-P1 ESI 618,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,07 (s, 1H), 7,15 – 7,00 (m, 3H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,63 – 5,52 (m, 1H), 3,83 – 3,59 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Гц, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,01 – 0,91 (m, 6H).

CJ-P2 ESI 618,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 7,18 – 7,00 (m, 3H), 7,00 – 6,84 (m, 3H), 5,81 – 5,70 (m, 1H), 5,63 – 5,46 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,87 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 2,79 – 2,55 (m, 8H), 2,34 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 7H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,93 – 0,82 (m, 6H).

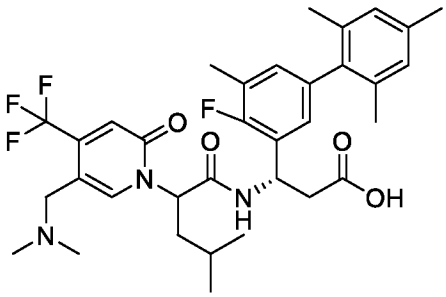
4–38. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CK-P1 и CK-P2)



CK-P1 ESI 636,1 (M+H) $^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,06 (s, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 5H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,62 – 5,56 (m, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Гц, 6H).

CK-P2 ESI 636,1 (M+H)$^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,08 (s, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,76 – 5,70 (m, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 2,79 – 2,52 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 7H), 1,70 – 1,61 (m, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 0,95 – 0,80 (m, 6H).

4–39. (3*S*)-3-(2-(5-((Диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения CL-P1 и CL-P2)

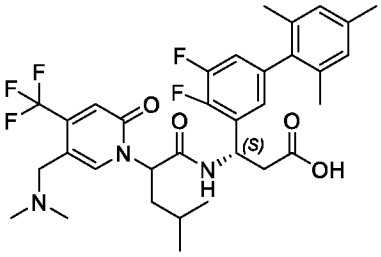


CL-P1 ESI 632,2 (M+H)$^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,05 (s, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,63 – 5,50 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 2,88 – 2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,29 (d, *J* = 3,7 Гц, 6H), 2,03 – 1,89 (m, 5H), 1,76 (s, 3H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Гц, 6H).

CL-P2 ESI 632,2 (M+H)$^{+}$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 5H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,54 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,09 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,3

Гц, 1H), 2,81 – 2,52 (m, 8H), 2,32 (d, *J* = 9,8 Гц, 6H), 1,97 (t, *J* = 9,1 Гц, 7H), 1,71 – 1,58 (m, 1H), 1,50 – 1,34 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H).

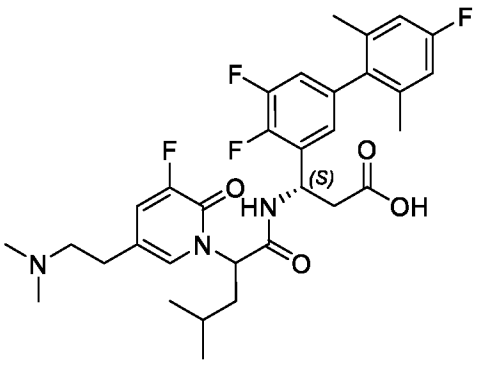
4–40. (3S)-3-(4,5-Дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CM-P1 и CM-P2)



CM-P1 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,99 (s, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,61 – 5,55 (m, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 2H), 2,83 – 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,73 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 0,99 – 0,93 (m, 6H).

CM-P2 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,08 (s, 1H), 7,02 – 6,84 (m, 5H), 5,77 – 5,72 (m, 1H), 5,59 – 5,52 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 2,79 – 2,75 (m, 1H), 2,70 – 2,54 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,02 – 1,87 (m, 7H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 0,91 – 0,86 (m, 6H).

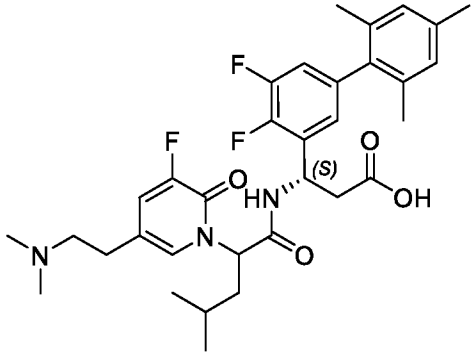
4–41. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения CN-P1 и CN-P2)



CN-P1 ESI 604,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,44 (s, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 6,96 – 6,75 (m, 4H), 5,76 – 5,71 (m, 1H), 5,60 – 5,48 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 6H), 2,39 (s, 6H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 0,98 – 0,92 (m, 6H).

CN-P2 ESI 604,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,46 – 7,10 (m, 1H), 7,04 – 6,93 (m, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 5,67 – 5,57 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 7H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 7H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,47 – 1,31 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 6H).

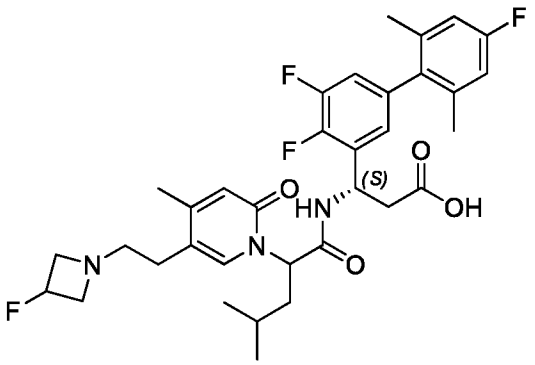
4–42. (3S)-3-(4,5-Дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CO-P1 и CO-P2)



CO-P1 ESI 600,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,49-7,44 (m, 2H), 6,92 (t, *J* = 8,2 Гц, 3H), 6,76 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,65 – 5,61 (m, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,19 – 3,15 (m, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 7H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 9H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 6H).

CO-P2 ESI 600,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,37 – 7,29 (m, 2H), 6,87 – 6,71 (m, 4H), 5,57 – 5,42 (m, 2H), 3,34 – 3,24 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,73 – 2,70 (m, 7H), 2,50 – 2,45 (m, 1H), 2,36 – 2,30 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96 – 1,80 (m, 7H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,30 – 1,25 (m, 1H), 0,81 – 0,79 (m, 6H).

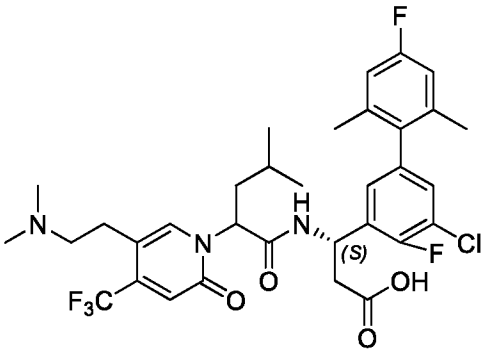
4–43. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3-Фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения CP-P1 и CP-P2)



CP-P1 ESI 630,2 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 6,89 – 6,76 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 5,66 – 5,50 (m, 2H), 5,40 – 5,10 (m, 1H), 4,14 – 3,90 (m, 2H), 3,86 – 3,55 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,86 – 2,53 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,06 – 1,90 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,49 – 1,32 (m, 1H), 1,02 – 0,84 (m, 6H).

CP-P2 ESI 630,2 $(M+H)^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,09 – 6,86 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,72 – 5,55 (m, 2H), 5,30 (d, J = 57,8 Гц, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,87 – 2,50 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,93 – 1,73 (m, 2H), 1,47 – 1,28 (m, 1H), 0,91 – 0,85 (m, 6H).

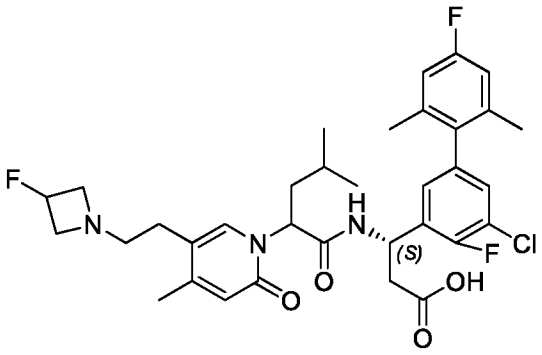
4–44. (3*S*)-3-(5-Хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CQ-P1 и CQ-P2)



CQ-P1 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,13 – 7,11 (m, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,69 – 5,65 (m, 1H), 5,57 – 5,53 (m, 1H), 3,16 – 3,10 (m, 2H), 2,97 – 2,94 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,02 – 1,98 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

CQ-P2 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 11,2 Гц, 3H), 5,73 – 5,67 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 7H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

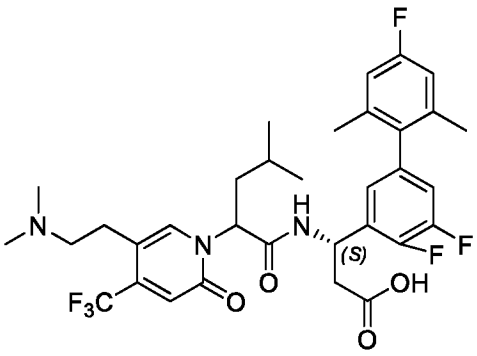
4–45. (3*S*)-3-(5-Хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CR-P1 и CR-P2)



CR-P1 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 1H), 6,99 – 6,97 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,64 – 5,49 (m, 2H), 5,32 – 5,18 (m, 1H), 4,11 – 4,07 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,82 – 2,62 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 5H), 1,89 (d, *J* = 8,2 Гц, 3H), 1,43 – 1,38 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

CR-P2 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,45 (s, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 1H), 7,08 – 7,06 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,73 – 5,53 (m, 2H), 5,43 – 5,25 (m, 1H), 4,44 – 4,41 (m, 2H), 4,16 – 4,01 (m, 2H), 3,39– 3,36 (m, 2H), 2,91 – 2,87 (m, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,52 – 2,49 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

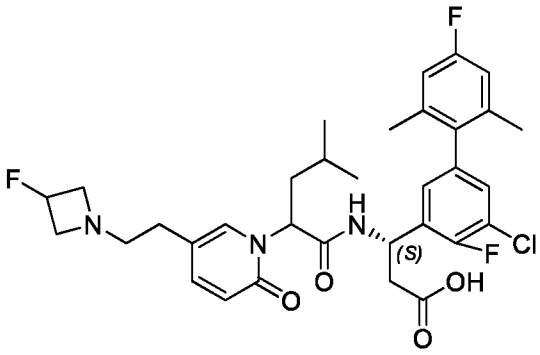
4–46. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения CS-P1 и CS-P2)



CS-P1 ESI 654,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,69 – 5,65 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,15– 3,06 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,13 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,94 (m, 6H).

CS-P2 ESI 654,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,05 – 6,96 (m, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 4H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,1 Гц, 6H), 1,99 – 1,94 (m, 1H), 1,77 – 1,72 (m, , 1H), 1,45 – 1,31 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

4–47. (3*S*)-3-(5-Хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CT-P1 и CT-P2)

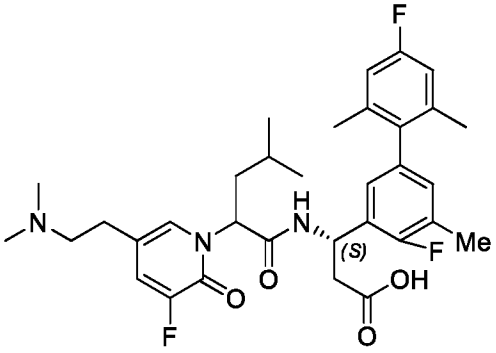


CT-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 6,45 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 5,38 – 5,16 (m, 1H), 4,25 – 4,04 (m, 2H),

3,96 – 3,76 (m, 2H), 3,25 – 3,13 (m, 2H), 2,83 – 2,58 (m, 4H), 2,08 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,92 (m, 6H).

CT-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 6,56 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 5,71 – 5,57 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 59,0 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,70 (d, *J* = 52,7 Гц, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,03 (d, *J* = 3,5 Гц, 6H), 1,99 – 1,93 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,7 Гц, 6H).

4–48. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CU-P1 и CU-P2)

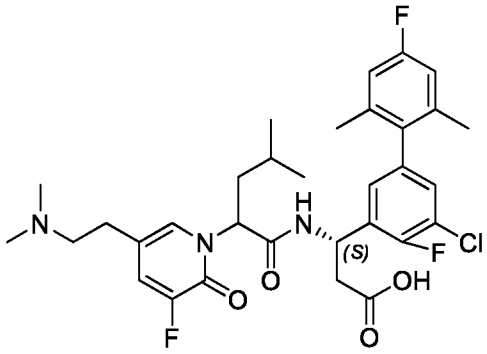


CU-P1 ESI 600,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,36 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 2,97 – 2,77 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,12 – 1,96 (m, 5H), 1,95 (s, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

CU-P2 ESI 600,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,89 (t, *J* = 6,1 Гц, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,66 – 5,62 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,00 – 2,94 (m, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 7H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,8 Гц, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 7H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H), 0,93 – 0,90 (m, 6H).

4–49. (3*S*)-3-(5-Хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-

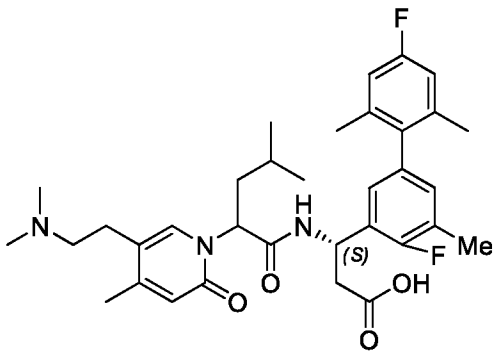
метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CV-P1 и CV-P2)



CV-P1 ESI 620,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,53 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m , 1H), 7,15 – 7,12 (m, 1H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,65 – 5,61 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,20 – 3,15 (m, 1H), 2,96 – 2,81 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,19 – 1,78 (m, 8H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

CV-P2 ESI 620,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,18 – 7,16 (m, 1H), 7,04– 7,02 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,67 – 5,63 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 2,98 – 2,92 (m, 1H), 2,86 – 2,84 (m, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,62 – 2,58 (m, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 1,5 Гц, 6H), 1,97 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 0,97 – 0,74 (m, 6H).

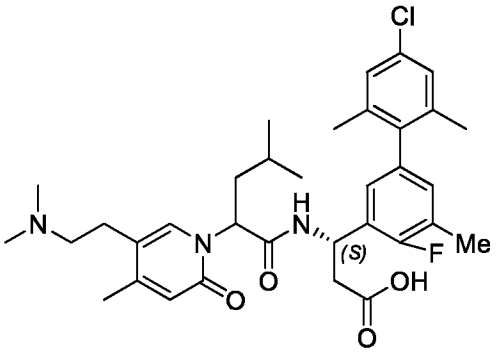
4–50. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CW-P1 и CW-P2)



CW-P1 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 6,83 (t, *J* = 7,2 Гц, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,70 – 5,56 (m, 1H), 5,54 – 5,47 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,73 – 2,55 (m, 2H), 2,35 – 2,20 (m, 6H), 2,07 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,50 – 1,29 (m, 1H), 1,02 – 0,83 (m, 6H).

CW-P2 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,99 – 6,78 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,71 – 5,53 (m, 2H), 3,28 – 3,06 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,56 – 2,40 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 6H), 2,05 – 1,89 (m, 7H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,43 – 1,28 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 5,2 Гц, 6H).

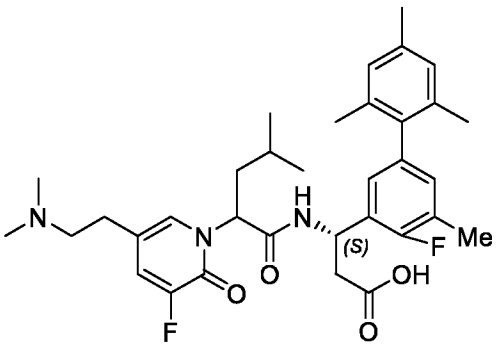
4–51. (3*S*)-3-(4'-Хлор-4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CX-P1 и CX-P2)



CX-P1 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,5 Гц, 2H), 6,92 – 6,76 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,61 – 5,41 (m, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,71 – 2,54 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 13,0 Гц, 6H), 2,05 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 1,04 – 0,85 (m, 6H).

CX-P2 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,70 – 5,54 (m, 2H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 2,99 – 2,76 (m, 8H), 2,64 – 2,42 (m, 2H), 2,36 – 2,20 (m, 6H), 2,03 – 1,90 (m, 7H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,47 – 1,28 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 6,2 Гц, 6H).

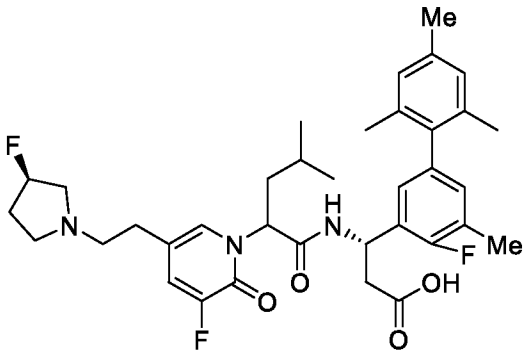
4–52. (3S)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения CY-P1 и CY-P2)



CY-P1 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59 – 7,37 (m, 2H), 6,96 – 6,64 (m, 4H), 5,76 – 5,58 (m, 1H), 5,39 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 3,42 – 3,25 (m, 1H), 3,23 – 3,06 (m, 1H), 2,96 – 2,76 (m, 2H), 2,73 – 2,46 (m, 8H), 2,41 – 2,22 (m, 6H), 2,05 – 1,88 (m, 8H), 1,44 (m, *J* = 13,7, 6,7 Гц, 1H), 0,93 (m, *J* = 17,3, 6,6 Гц, 6H).

CY-P2 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,42 (m, *J* = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 6,89 (m, *J* = 7,0, 4,6 Гц, 4H), 5,62 (m, *J* = 14,0, 9,4, 5,4 Гц, 2H), 3,43 – 3,30 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,93 (m, *J* = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 7H), 2,59 (m, *J* = 14,9, 4,0 Гц, 1H), 2,44 (m, *J* = 14,8, 10,1 Гц, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 6H), 2,05 – 1,91 (m, 7H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,46 – 1,22 (m, 1H), 0,91 (m, *J* = 6,6, 3,1 Гц, 6H).

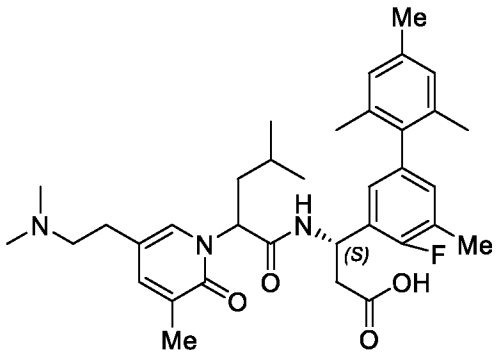
4–53. (3S)-3-(4-Фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения CZ-P1 и CZ-P2)



CZ-P1 ESI 640,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,85 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,79 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,24 (d, *J* = 53,7 Гц, 1H), 3,26 – 3,00 (m, 5H), 2,88 – 2,56 (m, 4H), 2,41 – 2,13 (m, 9H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,53 – 1,26 (m, 1H), 1,05 – 0,80 (m, 6H).

CZ-P2 ESI 640,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Гц, 4H), 5,67 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 5,61 – 5,52 (m, 1H), 5,33 (d, J = 54,6 Гц, 1H), 3,73 – 3,38 (m, 5H), 3,28 (s, 1H), 2,97 – 2,76 (m, 2H), 2,65 – 2,43 (m, 2H), 2,41 – 2,19 (m, 6H), 2,07 – 1,88 (m, 7H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,51 – 1,20 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,5 Гц, 6H).

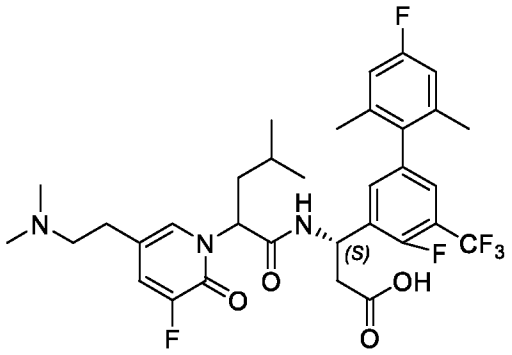
4–54. (3S)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения DA-P1 и DA-P2)



DA-P1 ESI 592,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,35(S, 1H), 7,32(S, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,73 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,59 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,48 – 5,46 (m, 1H), 5,23 (t, *J* = 5,1 Гц, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,68 – 2,67 (m, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,51 – 2,35 (m, 3H), 2,25 – 2,11 (m, 6H), 1,97 – 1,74 (m, 11H), 1,36 – 1,24 (m, 1H), 0,88 – 0,76 (m, 6H).

DA-P2 ESI 592,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,78 – 6,74 (m, 3H), 6,67 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,52 – 5,48 (m, 1H), 5,42 – 5,39 (m, 1H), 3,33 – 3,27 (m, 1H), 3,20 – 3,14 (m, 1H), 2,85 – 2,61 (m, 8H), 2,49 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,97 – 1,67 (m, 11H), 1,38 – 1,24 (m, 1H), 0,82 – 0,77 (m, 6H).

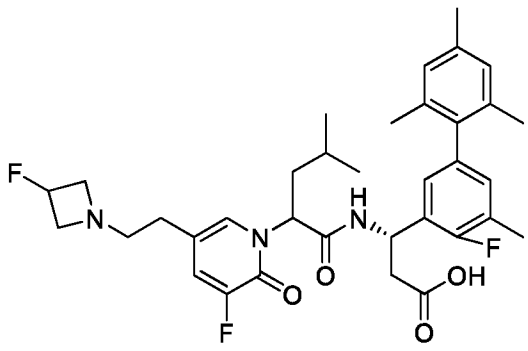
4–55. (3S)-3-(4,4'-Дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DB-P1 и DB-P2)



DB-P1 ESI 654,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 2H), 6,89 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 5,73 – 5,55 (m, 1H), 5,47 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,50 (m, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 5H), 1,93 (s, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,11 – 0,79 (m, 6H).

DB-P2 ESI 654,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,38 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 6,90 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 5,76 – 5,43 (m, 2H), 3,42 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 3,28 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 2,96 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 2,85 (d, J = 7,2 Гц, 6H), 2,74 – 2,54 (m, 1H), 2,55 – 2,34 (m, 1H), 2,15 – 1,93 (m, 6H), 1,93 – 1,72 (m, 1H), 1,52 – 1,27 (m, 1H), 0,92 (t, J = 6,5 Гц, 6H).

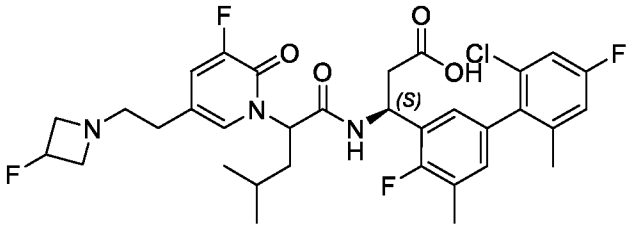
4–56. (3S)-3-(4-Фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DC-P1 и DC-P2)



DC-P1 ESI 626,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,45 – 7,33 (m, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 3H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 5,69 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,52 – 5,45 (m, 1H), 5,30 – 5,10 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 2,78 – 2,56 (m, 4H), 2,36 – 2,25 (m, 6H), 2,00 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,98 – 0,86 (m, 6H).

DC-P2 ESI 626,3 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,45 – 7,35 (m, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 4H), 5,76 – 5,62 (m, 2H), 5,42 – 5,20 (m, 1H), 4,49 – 4,28 (m, 2H), 4,12 – 3,95 (m, 2H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 2,78 – 2,63 (m, 2H), 2,67 – 2,52 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 6H), 2,01 – 1,91 (m, 7H), 1,85 – 1,69 (m, 1H), 1,43 –1,36(m, 1H), 0,96 – 0,85 (m, 6H).

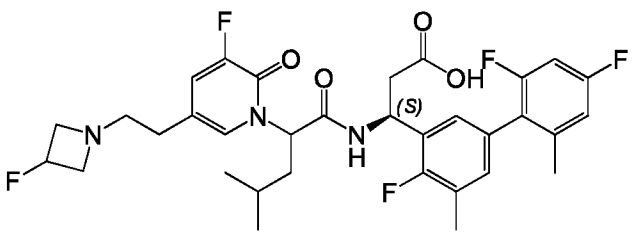
4–57. (3*S*)-3-(2'-Хлор-4,4'-дифтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DD-P1 и DD-P2)



DD-P1 ESI 650,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) *δ* 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 6,89 – 6,85 (m, 1H), 5,72 – 5,67 (m, 1H), 5,54 – 5,49 (m, 1H), 5,32 – 5,09 (m, 1H), 4,15 – 3,65 (m, 4H), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 2,78 – 2,60 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,08 – 1,92 (m, 5H), 1,49 – 1,39 (m, 1H), 0,97– 0,93 (m, 6H).

DD-P2 ESI 650,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,08 – 6,96 (m, 3H), 5,73 – 5,61 (m, 2H), 5,41 – 5,22 (m, 1H), 4,48 – 4,28 (m, 2H), 4,11 – 3,94 (m, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,80 – 2,47 (m, 4H), 2,34 (d, *J* = 1,8 Гц, 3H), 2,09 (d, *J* = 2,7 Гц, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,44 – 1,30 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 6H).

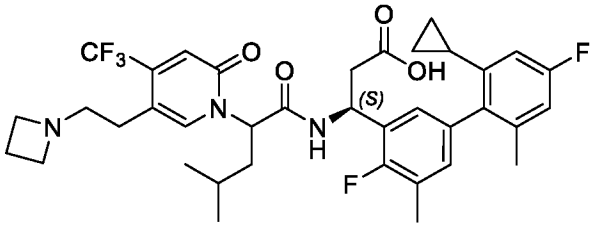
4–58. (3*S*)-3-(2-(3-Фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2',4,4'-трифтор-5,6'-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения DE-P1 и DE-P2)



DE-P1 ESI 634,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 10,3 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,85 (t, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,69 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,53 – 5,50 (m, 1H), 5,30 – 5,08 (m, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,15 – 3,12 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,51 – 1,37 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

DE-P2 ESI 634,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 6,93 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 5,74 – 5,59 (m, 2H), 5,39 – 5,24 (m, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 2H), 4,10 – 3,88 (m, 2H), 3,40 – 3,37 (m, 2H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,48 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 0,93– 0,91(m, 6H).

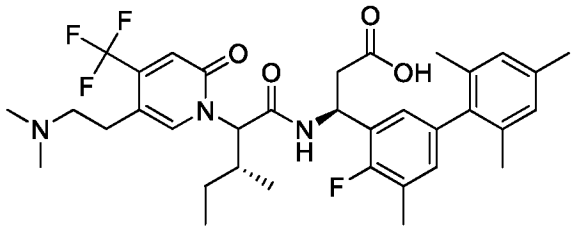
4–59. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-циклопропил-4,4'-дифтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения DF-P1 и DF-P2)



DF-P1 ESI 688,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,95 (dd, *J* = 19,9, 7,2 Гц, 2H), 6,86 – 6,64 (m, 2H), 6,55 – 6,23 (m, 1H), 5,75 – 5,49 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 7,7 Гц, 4H), 3,33 (m, *J* = 3,2, 1,6 Гц, 2H), 3,13 (m, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,90 – 2,58 (m, 2H), 2,51 – 2,21 (m, 5H), 2,01 (d, *J* = 5,3 Гц, 4H), 1,87 (s, 1H), 1,40 (s, 2H), 1,07 – 0,85 (m, 6H), 0,75 (m, *J* = 8,6, 3,5 Гц, 1H), 0,66 – 0,43 (m, 3H).

DF-P2 ESI 688,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (d, *J* = 11,5 Гц, 1H), 6,94 (m, *J* = 46,9, 28,6, 8,1 Гц, 4H), 6,50 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 5,78 (m, *J* = 11,0, 3,1 Гц, 1H), 5,62 (m, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,13 (m, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,50 – 3,32 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,3 Гц, 1H), 2,81 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 3H), 2,34 (d, *J* = 1,1 Гц, 3H), 2,05 – 1,79 (m, 4H), 1,65 (m, *J* = 13,9, 7,1 Гц, 1H), 1,50 – 1,30 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,74 (m, *J* = 14,0, 7,3 Гц, 2H), 0,60 (m, *J* = 6,4, 5,0 Гц, 2H).

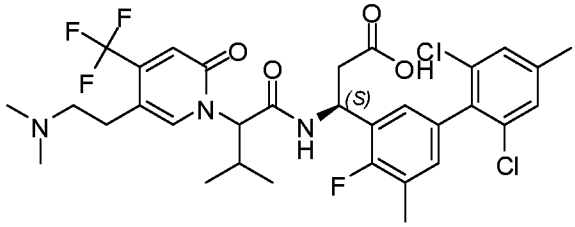
4–60. (3*S*)-3-((3*R*)-2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения DG-P1 и DG-P2)



DG-P1 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,94 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 5,65 – 5,53 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 3,05 – 2,83 (m, 5H), 2,82 – 2,62 (m, 6H), 2,40 – 2,18 (m, 8H), 2,03 – 1,88 (m, 3H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,38 – 1,21 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 3H), 0,75 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H).

DG-P2 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,91 – 6,72 (m, 5H), 5,69 – 5,52 (m, 1H), 5,21 (d, *J* = 10,9 Гц, 1H), 3,14 – 2,79 (m, 3H), 2,68 (s, 6H), 2,55 – 2,36 (m, 2H), 2,22 – 2,06 (m, H), 1,84 (d, *J* = 3,6 Гц, 4H), 1,32 – 0,99 (m, 3H), 0,93 – 0,61 (m, 7H).

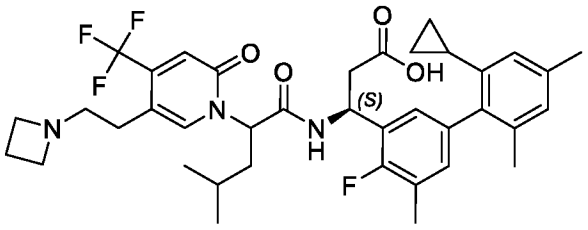
4–61. (3S)-3-(2',6'-Дихлор-4-фтор-4',5-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DH-P1 и DH-P2)



DH-P1 ESI 672,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,90 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 6,67 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 4H), 2,78 – 2,61 (m, 8H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

DH-P2 ESI 672,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 8,01 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,09 – 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,78 – 5,74 (m, 1H), 5,23 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,93 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,61 – 2,50 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 4H), 2,31 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,71 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

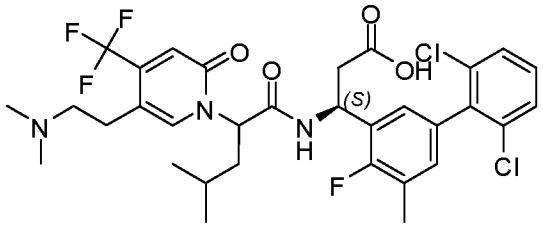
4–62. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-циклопропил-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения DI-P1 и DI-P2)



DI-P1 ESI 684,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,97 – 6,78 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 5,69 – 5,59 (m, 2H), 3,97 – 3,94 (m, 4H), 3,26 – 3,21 (m, 2H), 2,86 – 2,81 (m, 2H), 2,72 – 2,68 (m, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 4,9 Гц, 6H), 2,03 – 1,97 (m, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,48 – 1,31 (m, 2H), 0,98 – 0,91 (m, 6H), 0,67 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 0,59 – 0,44 (m, 3H).

DI-P2 ESI 684,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,78 – 5,75 (m, 1H), 5,64 – 5,59 (m, 1H), 4,14 – 4,10 (m, 4H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 2,97 – 2,92 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 4H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,70 – 0,66 (m, 2H), 0,58 – 0,55 (m, 2H).

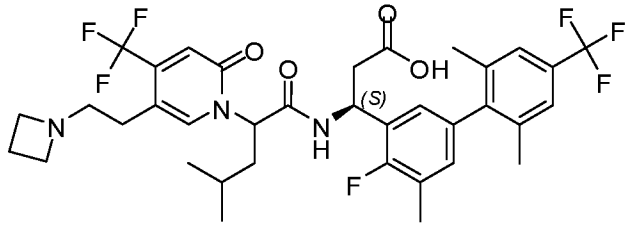
4–63. (3S)-3-(2',6'-Дихлор-4-фтор-5-метилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DJ-P1 и DJ-P2)



DJ-P1 ESI 672,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,72 – 5,68 (m, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 2H), 2,94 – 2,92 (m, 2H), 2,74 – 2,65 (m, 8H), 2,27 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 2H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

DJ-P2 ESI 672,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,91 – 5,88 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,78 – 5,74 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 3,06 – 2,95 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,99 – 1,92 (m, 1H), 1,71 – 1,64 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 0,86 – 0,84 (m, 6H).

4–64. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения DK-P1 и DK-P2)

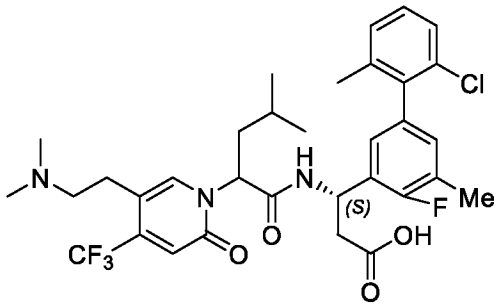


DK-P1 ESI 712,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,88 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,66 – 5,57 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,2 Гц, 4H), 3,29 (t, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 – 1,99 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H),), 0,95 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

DK-P2 ESI 712,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,74 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,79 – 5,76 (m, 1H), 5,60 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,15 (t,

J = 8,0 Гц, 4H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,84 – 2,77 (m, 1H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 0,87 (d, *J* = 2,0 Гц, 3H).

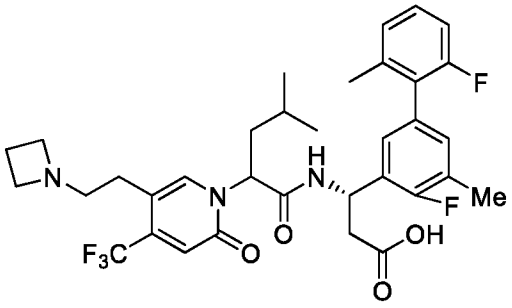
4–65. (3S)-3-(2'-Хлор-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DL-P1 и DL-P2)



DL-P1 ESI 652,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 7,37 – 7,09 (m, 3H), 6,93 (m, *J* = 10,9, 4,9 Гц, 2H), 6,75 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 5,68 (m, *J* = 30,2, 23,4 Гц, 2H), 3,00 (d, *J* = 50,0 Гц, 4H), 2,73 (d, *J* = 14,3 Гц, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,13 – 1,83 (m, 5H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 0,96 (m, *J* = 12,9, 6,6, 2,5 Гц, 6H).

DL-P2 ESI 652,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,34 – 7,09 (m, 3H), 7,11 – 6,51 (m, 3H), 5,69 (m, *J* = 21,6, 10,6, 4,3 Гц, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,88 – 2,53 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 5,6 Гц, 3H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,40 (s, 1H), 0,89 (m, *J* = 6,4, 4,6 Гц, 6H).

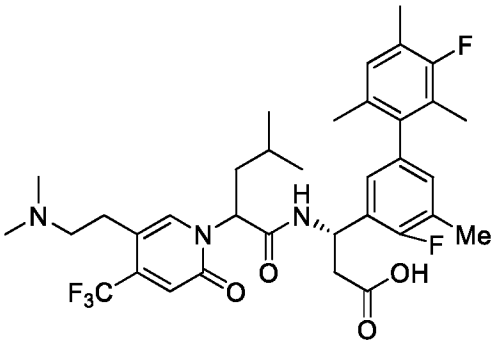
4–66. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2',4-дифтор-5,6'-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения DM-P1 и DM-P2)



DM-P1 ESI 648,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,16 –7,09 (m, 1H), 7,06 –6,92 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,71 – 5,60 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,29 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,72 (d, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,31 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

DM-P2 ESI 648,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,31 –7,19 (m, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 3H), 6,99 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,81 –5,75 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 15,7 Гц, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,69 –2,56 (m, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,17 (d, *J* = 8,1 Гц, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,46 –1,32 (m, 1H), 0,97 –0,91 (m, 6H).

4–67. (3*S*)-3-(3',4-Дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DN-P1 и DN-P2)

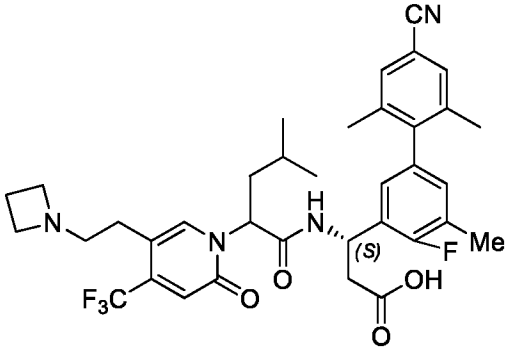


DN-P1 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,01 – 6,79 (m, 4H), 5,78 – 5,58 (m, 2H), 3,29 – 3,07 (m, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,70 – 2,42

(m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 – 1,83 (m, 7H), 1,81 – 1,60 (m, 1H), 1,52 – 1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,81 (m, 6H).

DN-P2 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 6,99 – 6,68 (m, 4H), 5,82 – 5,50 (m, 2H), 3,19 – 2,89 (m, 4H), 2,83 – 2,54 (m, 8H), 2,38 – 2,22 (m, 6H), 2,13 – 1,80 (m, 5H), 1,72 (d, *J* = 14,7 Гц, 3H), 1,51 – 1,36 (m, 1H), 1,06 – 0,84 (m, 6H).

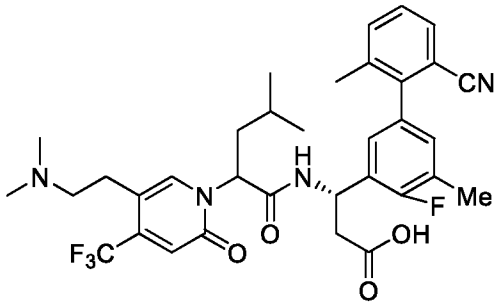
4–68. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-циано-4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения DO-P1 и DO-P2)



DO-P1 ESI 669,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 10,3 Гц, 2H), 6,91 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,59 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 4,06 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,31 – 3,27 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 2,58 – 2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,14 – 1,88 (m, 8H), 1,54 – 1,27 (m, 1H), 1,10 – 0,80 (m, 6H).

DO-P2 ESI 669,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,06 – 6,84 (m, 3H), 5,90 – 5,71 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,09 – 2,74 (m, 2H), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,39 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,13 – 1,89 (m, 7H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,50 – 1,35 (m, 1H), 0,98 – 0,81 (m, 6H).

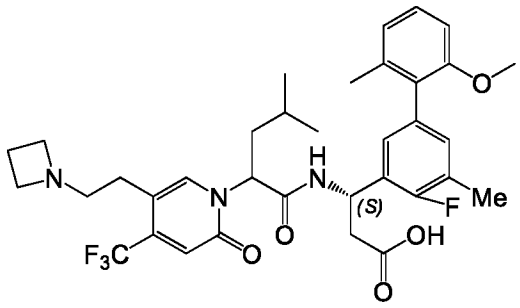
4–69. (3S)-3-(2'-Циано-4-фтор-5,6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DP-P1 и DP-P2)



DP-P1 ESI 643,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,71 (d, *J* = 26,7 Гц, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,93 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,49 – 1,42 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 6H).

DP-P1 ESI 643,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,77 – 5,59 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,69 – 2,53 (m, 1H), 2,58 – 2,49 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,42 – 1,36 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 6H).

4–70. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2'-метокси-5,6'-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения DQ-P1 и DQ-P2)

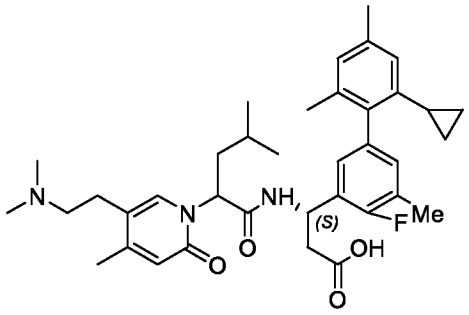


DQ-P1 ESI 660,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,99 – 6,82 (m, 5H), 5,70 – 5,62 (m, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,88 – 2,85 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,45 – 2,39 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 5H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

DQ-P2 ESI 660,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,00 – 6,87 (m, 5H), 5,79 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,9

Гц, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,97– 2,91 (d, *J* = 16,1 Гц, 1H), 2,85 – 2,77 (m, 1H), 2,66 – 2,62(m, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 3H), 2,32 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,02 – 1,97 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H).

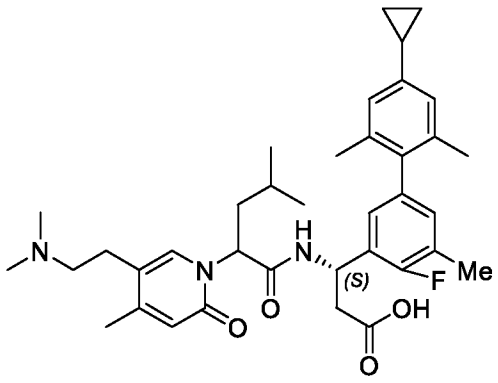
4–71. (3*S*)-3-(2'-Циклопропил-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DR-P1 и DR-P2)



DR-P1 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,57 (d, *J* = 1,8 Гц,1), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,59 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,71 – 2,56 (m, 2H), 2,27 (d, *J* = 13,3 Гц, 9H), 2,04 – 1,87 (m, 5H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 0,95 – 0,89 (m, 6H), 0,72 – 0,67 (m, 1H), 0,63 – 0,55 (m, 1H), 0,53 – 0,48 (m, 2H).

DR-P2 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 5,65 –5,56 (m, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 3,20 – 3,13 (m, 2H), 2,94 – 2,88 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 2,0 Гц, 6H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,32 – 2,246 (m, 9H), 1,99 – 1,92 (m, 4H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 0,92 – 0,85 (m, 6H), 0,68 – 0,63 (m, 2H), 0,58 – 0,51 (m, 2H).

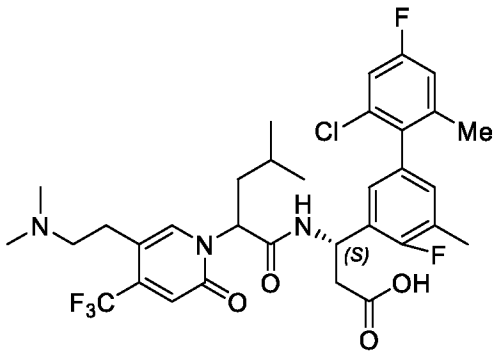
4–72. (3S)-3-(4'-Циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DS-P1 и DS-P2)



DS-P1 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 6,84 – 6,65 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 6,27 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,78 – 2,74 (m, 3H), 2,60 (d, *J* = 25,4 Гц, 6H), 2,58 – 2,40 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,13(s, 3H), 1,95 – 1,73 (m, 5H), 1,34 – 1,28 (m, 2H), 0,86 – 0,73 (m, 6H), 0,62 – 0,32 (m, 4H).

DS-P2 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43(s, 1H), 7,40(s, 1H), 6,84 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 5,52 – 5,44 (m, 2H), 3,09 – 3,06 (m, 1H), 2,88 – 2,67 (m, 8H), 2,51 – 2,45 (m, 1H), 2,37 – 2,29 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 9H), 1,85 – 1,81 (m, 4H), 1,70 – 1,59 (m, 1H), 1,39 – 1,16 (m, 2H), 0,78 – 0,76 (m, 6H), 0,54 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 0,45 (d, *J* = 4,5 Гц, 2H).

4–73. (3*S*)-3-(2'-Хлор-4,4'-дифтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DT-P1 и DT-P2)

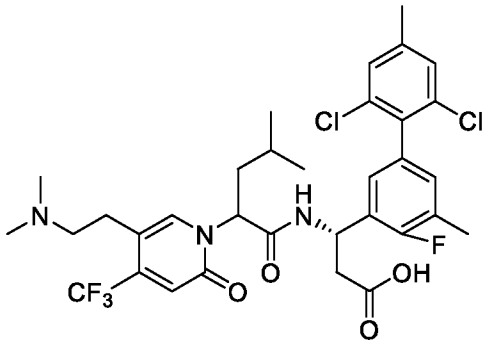


DT-P1 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 7,14 – 6,92 (m, 4H), 6,76 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,72 – 5,65 (m, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,10

– 2,87 (m, 4H), 2,76 – 2,66 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,09 – 1,91 (m, 5H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 6H).

DT-P2 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,74 – 5,59(m, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 3,03 – 2,99 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 2,9 Гц, 6H), 2,67 – 2,49 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

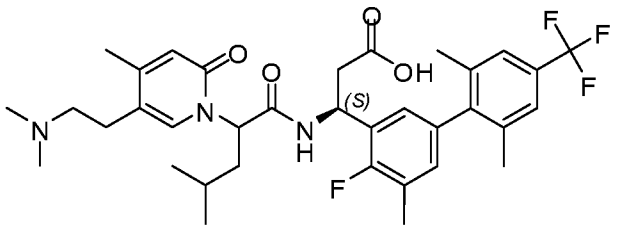
4–74. (3*S*)-3-(2',6'-Дихлор-4-фтор-4',5-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DU-P1 и DU-P2)



DU-P1 ESI 686,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,76 – 5,66 (m, 1H), 5,63 – 5,53 (m, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 11,0 Гц, 2H), 2,80 – 2,66 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Гц, 3H), 2,04 – 1,92 (m, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 6H).

DU-P2 ESI 686,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,79 – 5,71 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,67 – 2,50 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,91 – 0,85 (m, 6H).

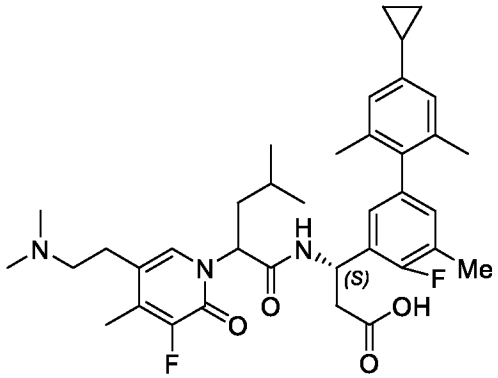
4–75. (3S)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения DV-P1 и DV-P2)



DV-P1 ESI 646,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,49 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,16 – 3,08 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,68 (m, 1H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 5H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

DV-P2 ESI 646,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,63 – 5,60 (m, 1H), 5,58 – 5,56 (m, 1H), 3,38 – 3,36 (m, 1H), 3,25 – 3,19 (m, 1H), 2,95 – 2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 6,4 Гц, 6H).

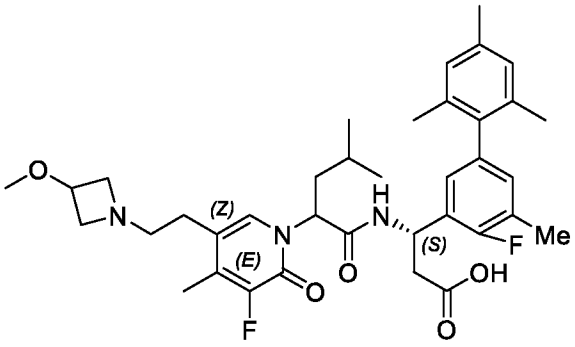
4–76. (3S)-3-(4'-Циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DW-P1 и DW-P2)



DW-P1 ESI 636,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,47 (s, 1H), 6,94 – 6,78 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 12,7 Гц, 1H), 5,74 – 5,57 (m, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 3,25 –3,10(m, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,52 (m, 2H), 2,30 – 2,25 (m, 9H), 1,99 – 1,88 (m, 5H), 1,46 – 1,39 (m, 2H), 0,97 – 0,86 (m, 6H), 0,72 – 0,43 (m, 4H).

DW-P2 ESI 636,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,42 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,72 – 5,52 (m, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,67 – 2,38 (m, 2H), 2,32 – 2,25 (m, 9H), 2,00 – 1,98 (m, 4H), 1,83 – 1,67 (m, 1H), 1,51 – 1,26 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,70 – 0,48 (m, 4H).

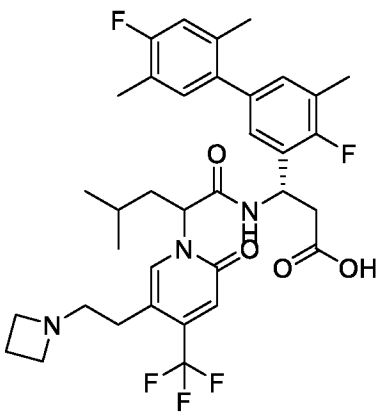
4–77. (3S)-3-(4-Фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения DX-P1 и DX-P2)



DX-P1 ESI 652,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,26 (s, 1H), 6,84 – 6,68 (m, 4H), 5,54 – 5,45 (m, 1H), 5,41 (t, *J* = 6,3 Гц, 1H), 4,14 – 3,93 (m, 3H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,52 – 3,50 (m, 1H), 3,25 – 3,16(m, 5H), 2,74 – 2,55 (m, 4H), 2,18(s, 6H), 2,12 (d, *J* = 4,0 Гц , 3H), 1,88 – 1,74 (m, 8H), 1,29 – 1,25 (m, 1H), 0,83 – 0,78 (m, 6H).

DX-P2 ESI 652,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,20 (s, 1H), 6,85 – 6,72 (m, 4H), 5,61 – 5,43 (m, 2H), 4,36 – 4,08 (m, 3H), 3,84 – 3,61 (m, 2H), 3,32 – 3,22(m, 5H), 2,82 – 2,78 (m, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,51 – 2,47 (m, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 6H), 2,10 (d, *J* = 2,7 Гц, 3H), 1,90 – 1,73 (m, 8H), 1,68 – 1,51 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H), 0,79 – 0,74 (m, 6H).

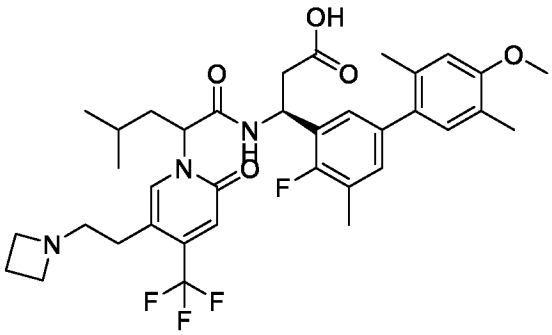
4–78. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',5,5'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения DY-P1 и DY-P2)



DY-P1 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,03 – 7,00 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,70 – 5,63 (m, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,02 (t, *J* = 8,2 Гц, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,42 – 2,39(m, 2H), 2,30 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 -2,19(m, 2H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 6H).

DY-P2 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 5,75 – 5,70 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,42 – 3,40 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 16,2 Гц, 1H), 2,82 –2,80(m, 1H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,43 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 1H), 1,71 – 1,68 (m, 1H), 1,43 – 1,38 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,3 Гц, 6H).

4–79. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,5'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения DZ-P1 и DZ-P2)

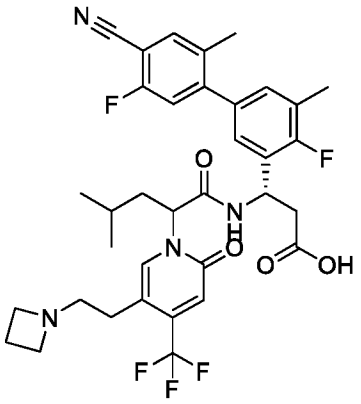


DZ-P1 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,99 (t, *J* = 8,2 Гц, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,29 (d, *J* = 3,5 Гц, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H),

2,71 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,44 – 2,34 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,02 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 6,2 Гц, 6H).

DZ-P2 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,80 – 5,71 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,50 – 3,36 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 15,7 Гц, 1H), 2,87 – 2,78 (m, 1H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,20 (d, *J* = 19,2 Гц, 6H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,7 Гц, 6H).

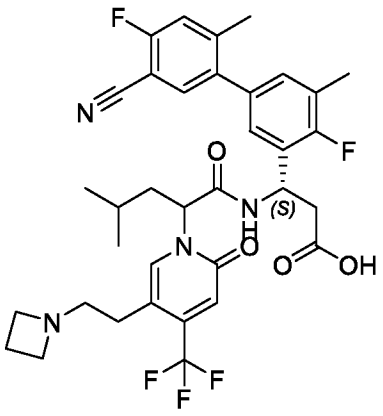
4–80. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-циано-4,5'-дифтор-2',5-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения EA-P1 и EA-P2)



EA-P1 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 7,24 – 7,07 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,78 – 5,50 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,92 – 2,65 (m, 4H), 2,61 – 2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,15 – 1,86 (m, 2H), 1,54 – 1,38 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 6,6 Гц, 6H).

EA-P2 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,75 – 7,59 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 5,80 – 5,55 (m, 2H), 4,16 (t, *J* = 7,9 Гц, 4H), 3,50 – 3,37 (m, 2H), 3,04 – 2,77 (m, 2H), 2,72 – 2,43 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 1H), 1,53 – 1,29 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 6H).

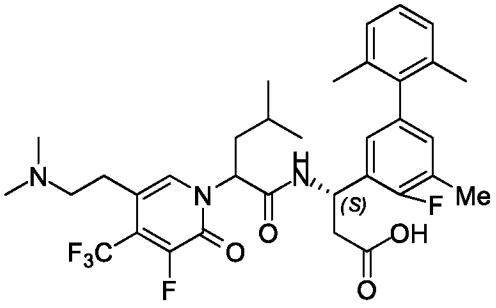
4–81. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5'-циано-4,4'-дифтор-2',5-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения EB-P1 и EB-P2)



EB-P1 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 10,3 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,65 – 5,55 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,32 – 3,26 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,51 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 6H), 2,14 – 1,92 (m, 2H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 6,1 Гц, 6H).

EB-P2 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,76 – 5,71 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,9 Гц, 4H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 3,00 – 2,87 (m, 1H), 2,88 – 2,75 (m, 1H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 6H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,79 – 1,63 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,6 Гц, 6H).

4–82. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения EC-P1 и EC-P2)

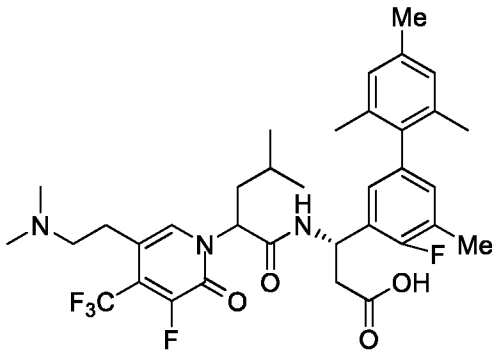


EC-P1 ESI 650,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,89 – 6,85 (m, 2H), 5,69 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,61 – 5,54 (m,

1H), 3,09 – 3,02 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,74 – 2,70 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), 0,94 – 0,90 (m, 6H).

EC-P2 ESI 650,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,62 (s, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 3H), 6,94 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 5,73 – 5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 2H), 3,11 – 2,95 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48(m, 1H), 2,35 – 2,32 (m, 3H), 2,08 – 1,94 (m, 7H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

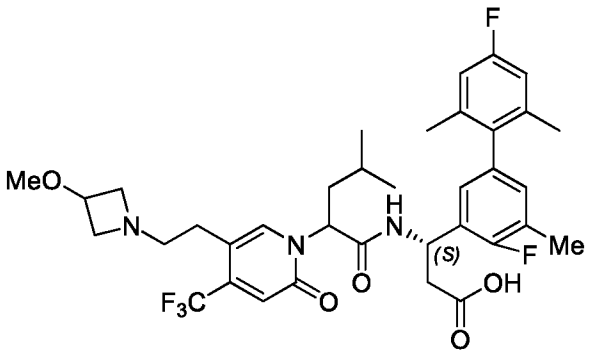
4–83. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения ED-P1 и ED-P2)



ED-P1 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 6,96 – 6,77 (m, 4H), 5,72 – 5,66 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,09 – 2,90 (m, 4H), 2,71 (d, *J* = 4,8 Гц, 8H), 2,29 (s, 6H), 2,08 – 1,91 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,44 (s, 1H), 0,95 – 0,90 (m, 6H).

ED-P2 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,62 (d, *J* = 12,1 Гц, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 4H), 5,72 – 5,69 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,22 (qd, J = 13,0, 6,1 Гц, 2H), 3,13 – 2,89 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,49 – 2,45(m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 6H), 2,04 – 1,90 (m, 7H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,41 – 1,38 (m, 1H), 0,90 – 0,86 (m, 6H).

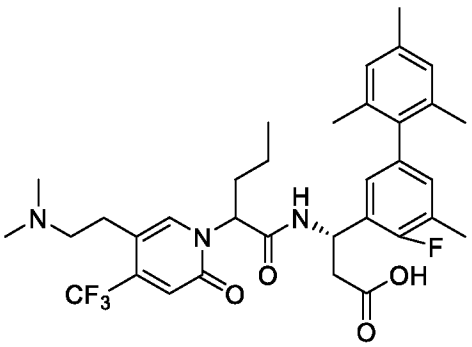
4–84. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EE-P1 и EE-P2)



EE-P1 ESI 692,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,96 – 6,68 (m, 5H), 5,75 – 5,48 (m, 2H), 4,26 – 4,01 (m, 3H), 3,74 – 3,52 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,87 – 2,63 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,54 – 1,36 (m, 1H), 1,07 – 0,87 (m, 6H).

EE-P2 ESI 692,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,04 – 6,78 (m, 5H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,49 – 4,21 (m, 3H), 4,01 – 3,74 (m, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 5H), 3,03 – 2,77 (m, 2H), 2,68 – 2,44 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,12 – 1,90 (m, 7H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,53 – 1,32 (m, 1H), 0,99 – 0,83 (m, 6H).

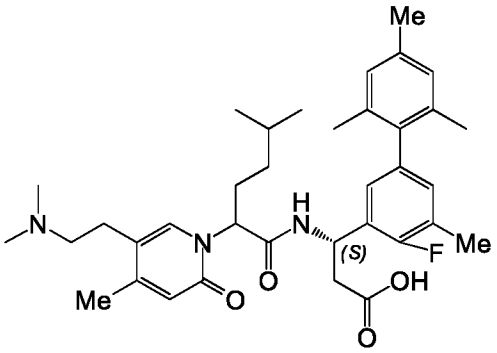
4–85. (3S)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения EF-P1 и EF-P2)



EF-P1 ESI 632,2$(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,66 – 5,45 (m, 2H), 3,11 – 2,85 (m, 5H), 2,78 – 2,68 (m, 7H), 2,32 – 2,22 (m, 6H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,41 – 1,24 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

EF-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,1 Гц, 5H), 5,79 – 5,64 (m, 1H), 5,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,31 (d, J = 9,7 Гц, 6H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,91 – 1,73 (m, 1H), 1,39 – 1,02 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

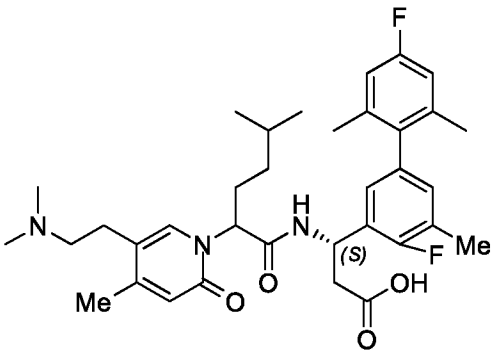
4–86. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения EF2-P1 и EF2-P2)



EF2-P1 ESI 606,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,85 – 6,80 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,48 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,42 – 5,37 (s, 1H), 3,24 – 3,02 (m, 2H), 2,89 – 2,85 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 4,9 Гц, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,25 – 1,14 (m, 1H), 1,12 – 1,00 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (m, 6H).

EF2-P2 ESI 606,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,66 – 5,63 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), 1,57 – 1,50 (m, 1H), 1,15 – 1,11 (m, 1H), 1,08 – 0,97 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,5 Гц, 6H).

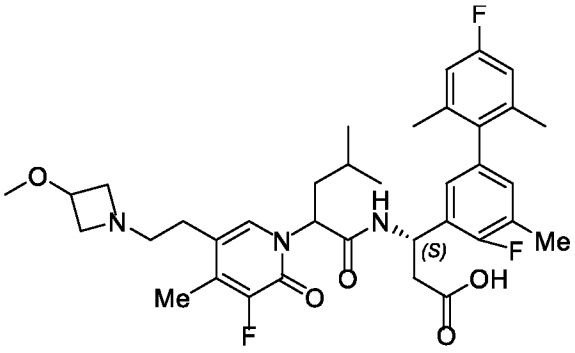
4–87. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EG-P1 и EG-P2)



EG-P1 ESI 610,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 6,84 (t, *J* = 9,1 Гц, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,50 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 5,44 – 5,33 (m, 1H), 3,24 – 3,06 (m, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 14,1 Гц, 6H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,96 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,60 – 1,54 (m, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 1H), 1,10 – 1,03 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (m, 6H).

EG-P2 ESI 610,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,66 – 5,62(m, 1H), 5,43 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,38 – 3,35 (m, 1H), 3,24 – 3,20 (m, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 4 Гц, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,57 – 1,51 (m, 1H), 1,20 – 1,09 (m, 1H), 1,08 – 0,97 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,4 Гц, 6H).

4–88. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EH-P1 и EH-P2)

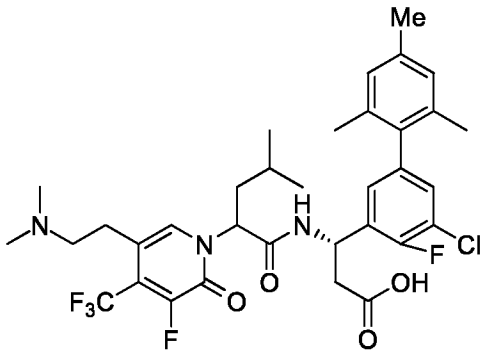


EH-P1 ESI 656,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 4H), 5,71 – 5,47 (m, 2H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 1H), 3,70

– 3,58 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,88 – 2,63 (m, 4H), 2,37 – 2,16 (m, 6H), 2,06 – 1,82 (m, 8H), 1,49 – 1,28 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

EH-P2 ESI 656,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,33 (s, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,7 Гц, 2H), 5,72 – 5,58 (m, 2H), 4,39 – 4,14 (m, 3H), 3,85 – 3,65 (m, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 5H), 2,93 – 2,78 (m, 1H), 2,77 – 2,55 (m, 2H), 2,54 – 2,45 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,22 (d, *J* = 2,7 Гц, 3H), 2,06 – 1,86 (m, 7H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,344 – 1,32 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

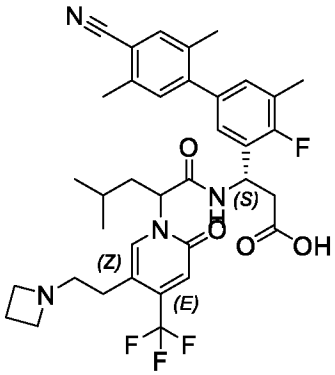
4–89. (3*S*)-3-(5-Хлор-4-фтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EI-P1 и EI-P2)



EI-P1 ESI 684,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,66 (d, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,13 – 2,89 (m, 4H), 2,70 (s, 6H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 6,9 Гц, 7H), 1,74 –1,70(m, 1H), 1,40 – 1,33 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 5,6 Гц, 6H).

EI-P2 ESI 684,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,67 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 13,0 Гц, 2H), 5,68 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,98 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,73 (d, *J* = 9,7 Гц, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,44 – 1,40 (m, 1H), 0,96 – 0,92(m, 6H).

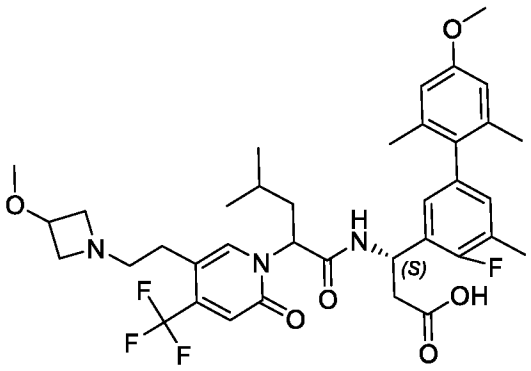
4–90. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-циано-4-фтор-2',5,5'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения EJ-P1 и EJ-P2)



EJ-P1 ESI 669,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 – 6,92 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,57 – 5,40 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 2,73 – 2,70 (m, 2H), 2,60 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 23,0 – 2,33 (m, 2H), 2,36 – 2,30 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 – 1,88 (m, 2H), 1,35 – 1,21 (m, 1H), 0,86 – 0,83 (m, 6H).

EJ-P2 ESI 669,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,65 – 5,62 (m, 1H), 5,52 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,40 – 3,25 (m, 2H), 2,86 – 2,64 (m, 2H), 2,54 – 2,49 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 6H), 2,23 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 1H), 0,84 – 0,78 (m, 6H).

4–91. (3*S*)-3-(4-Фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EK-P1 и EK-P2)

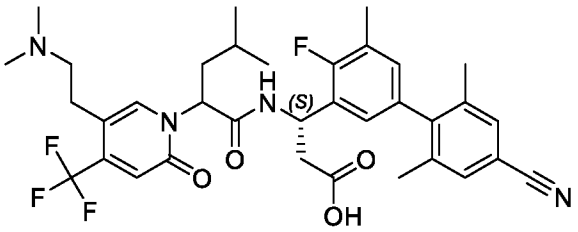


EK-P1 ESI 704,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,71 – 3,61 (m, 2H), 3,31(s, 3H), 3,17 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H),

2,81 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,76 – 2,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

EK-P2 ESI 704,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,76 – 5,72(m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,44 – 4,26 (m, 3H), 3,98 – 3,92 (m, 1H), 3,88 – 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42 – 3,35 (m, 5H), 2,97 – 2,80 (m, 2H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,56 – 2,50 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,04 – 1,94 (m, 7H), 1,73 – 1,64 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

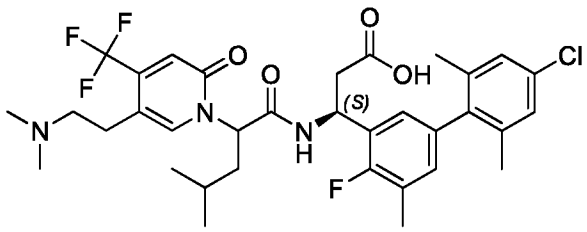
4–92. (3*S*)-3-(4'-Циано-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EL-P1 и EL-P2)



EL-P1 ESI 657,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 21,6 Гц, 2H), 6,88 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,72 – 5,47 (m, 2H), 3,08 – 2,85 (m, 4H), 2,79 – 2,57 (m, 8H), 2,30 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H), 2,11 – 1,93 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 1,06 – 0,86 (m, 6H).

EL-P2 ESI 657,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,02 – 6,74 (m, 3H), 5,75 – 5,53 (m, 2H), 3,25 – 3,06 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,70 – 2,48 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H), 2,14 – 1,86 (m, 7H), 1,79 – 1,62 (m, 1H), 1,46 – 1,31 (m, 1H), 0,95 – 0,82 (m, 6H).

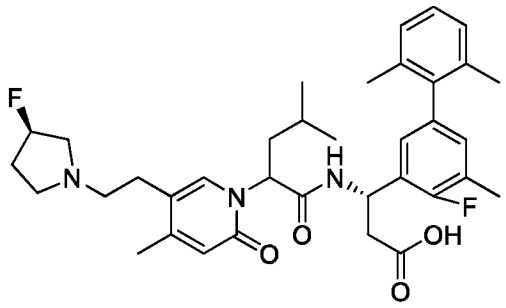
4–93. (3*S*)-3-(4'-Хлор-4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EM-P1 и EM-P2)



EM-P1 ESI 666,3 (M+H)$^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 24,1 Гц, 2H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,59 – 5,48 (m, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,82 – 2,63 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,91 (m, 5H), 1,79 (s, 3H), 1,58 – 1,30 (m, 1H), 1,04 – 0,86 (m, 6H).

EM-P2 ESI 666,3 (M+H)$^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,94 – 6,83 (m, 3H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,30 – 3,16 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,72 – 2,45 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,1 Гц, 3H), 1,98 (d, 7H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,51 – 1,33 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

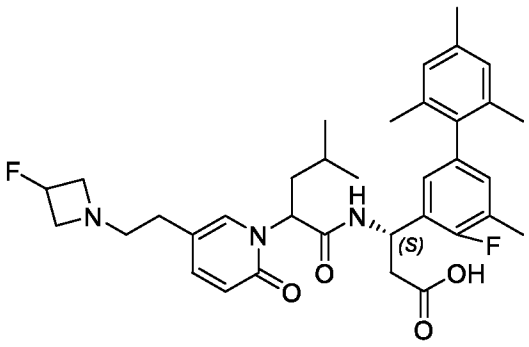
4–94. ((3*S*)-3-(4-Фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EN-P1 и EN-P2)



EN-P1 ESI 622,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,16 – 7,02 (m, 3H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,73 – 5,50 (m, 2H), 5,34 – 5,15 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,00 (m, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 3H), 2,78 – 2,59 (m, 4H), 2,36 – 2,09 (m, 8H), 2,01 – 1,91 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 6H).

EN-P2 ESI 622,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,22 – 7,02 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,65 – 5,57 (m, 2H), 5,41 – 5,24 (m, 1H), 3,62 – 3,35 (m, 3H), 3,31 – 3,09 (m, 3H), 2,94 – 2,74 (m, 2H), 2,68 – 2,49 (m, 2H), 2,39 – 2,22 (m, 8H), 2,10 – 1,89 (m, 7H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 0,95 – 0,85 (m, 6H).

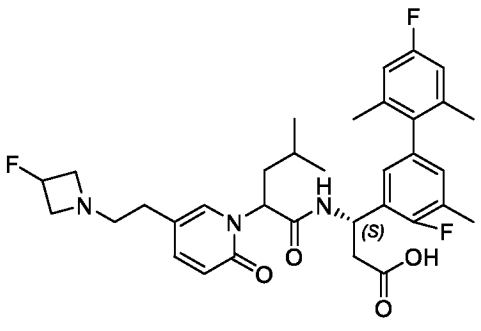
4–95. (3*S*)-3-(4-Фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EO-P1 и EO-P2)



EO-P1 ESI 608,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 5,74 – 5,46 (m, 2H), 5,14 (d, *J* = 57,6 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,29 (d, *J* = 14,1 Гц, 6H), 1,96 (d, *J* = 12,7 Гц, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,03 – 0,79 (m, 6H).

EO-P2 ESI 608,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,60 – 7,40 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Гц, 4H), 6,57 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,70 – 5,57 (m, 2H), 5,32 (d, *J* = 57,4 Гц, 1H), 4,51 – 4,26 (m, 2H), 4,14 – 3,87 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,85 – 2,44 (m, 4H), 2,35 – 2,17 (m, 6H), 2,04 – 1,86 (m, 7H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,48 – 1,33 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 6,3 Гц, 6H).

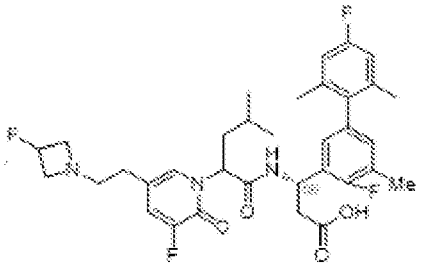
4–96. (3S)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EP-P1 и EP-P2)



EP-P1 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (c, 1H), 7,43 (dd, *J*=9,2, 2,3 Гц, 1H), 6,87–6,82 (m, 3H), 6,76 (d, *J*=6,7 Гц, 1H), 6,46 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 5,63 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5,54–5,43 (m, 1H), 5,20 (d, *J*=57,2 Гц, 1H), 4,09–3,88 (m, 2H), 3,71–3,55 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 2H), 2,80–2,53 (m, 4H), 2,29 (c, 3H), 2,03–1,92 (m, 5H), 1,87 (c, 3H), 1,50–1,36 (m, 1H), 0,97–0,92 (m, 6H).

EP-P2 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,41 (c, 1H), 7,38–7,35 (m, 1H), 6,79 (t, *J*=6,1 Гц, 2H), 6,73 (d, *J*=9,7 Гц, 2H), 6,45 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 5,53–5,48 (m, 2H), 5,20 (d, *J*=57,2 Гц, 1H), 4,39–4,14 (m, 2H), 3,99–3,87 (m, 2H), 3,32–3,25 (m, 2H), 2,67–2,48 (m, 3H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,21 (d, *J*=1,7 Гц, 3H), 1,90–1,81 (m, 7H), 1,72–1,64 (m, 1H), 1,33–1,22 (m, 1H), 0,79 (t, *J*=6,6 Гц, 6H).

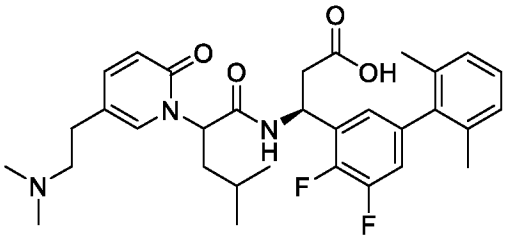
4–97. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EQ-P1 и EQ-P2)



EQ-P1 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,30 (s, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 6,77 – 6,75 (m, 1H), 6,72 – 6,69 (m, 3H), 5,55 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,40 – 5,37 (m, 1H), 5,18 – 5,01 (m, 1H), 3,99 – 3,82 (m, 2H), 3,66 – 3,48 (m, 2H), 3,06 – 2,99 (m, 2H), 2,66 – 2,50 (m, 4H), 2,18 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 1,89 – 1,81 (m, 5H), 1,78 (s, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 1H), 0,85 – 0,78 (m, 6H).

EQ-P2 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,27 – 7,23 (m, 2H), 6,80 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,56 – 5,49 (m, 2H), 5,28 – 5,11 (m, 1H), 4,33 – 4,18 (m, 2H), 3,97 – 3,83 (m, 2H), 3,27 – 3,22 (m, 2H), 2,64 – 2,35 (m, 4H), 2,21 (d, *J* = 1,9 Гц, 3H), 1,89 – 1,82 (m, 7H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,31 – 1,21 (m, 1H), 0,83 – 0,78 (m, 6H).

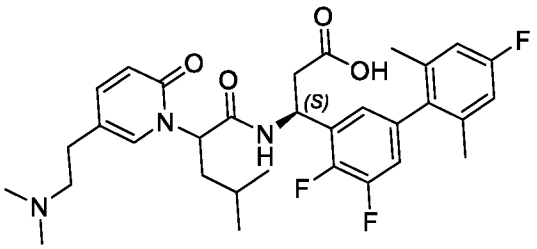
4–98. (3*S*)-3-(4,5-Дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения ER-P1 и ER-P2)



ER-P1 ESI 568,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,64 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,54 – 7,51 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,11 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 6,52 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,32 – 3,19 (s, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,70 – 2,64 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 8H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

ER-P2 ESI 568,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,65 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,54 – 7,50 (m, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 2H), 7,01 – 6,90 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,54 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,66 – 5,52 (m, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 2,98 – 2,86 (m, 1H), 2,86 – 2,73 (m, 7H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,08 – 1,91 (m, 7H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,49 – 1,35 (m, 1H), 0,93 – 0,88 (m, 6H).

4–99. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения ES-P1 и ES-P2)

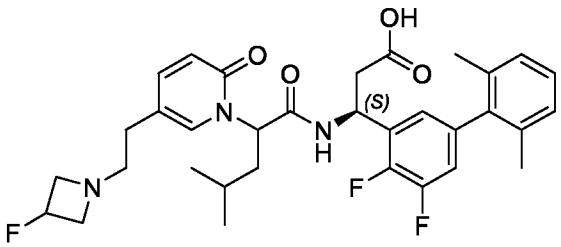


ES-P1 ESI 586,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,79 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 6,52 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,32 – 3,27 (m, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 2,93

– 2,80 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,10 – 1,91 (m, 8H), 1,44 (s, 1H), 0,98 – 0,87 (m, 6H).

ES-P2 ESI 586,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,65 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,01 – 6,94 (m, 1H), 6,90 – 6,81 (m, 3H), 6,55 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,64 – 5,54 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 2,99 – 2,90 (m, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 7H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,07 – 1,95 (m, 7H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 0,96 – 0,86 (m, 6H).

4–100. (3*S*)-3-(4,5-Дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения ET-P1 и ET-P2)

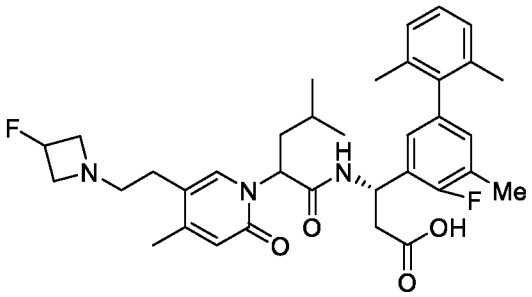


ET-P1 ESI 598,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 6,47 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,62 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,1 Гц, 1H), 5,31 – 5,14 (m, 1H), 4,17 – 3,96 (m, 2H), 3,82 – 3,67 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 2,78 – 2,58 (m, 4H), 2,03 – 1,89 (m, 8H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,88 (m, 6H).

ET-P2 ESI 598,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,53 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,03 – 6,94 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,68 – 5,60 (m, 2H), 5,41 – 5,22 (m, 1H), 4,47 – 4,27 (m, 2H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,79 – 2,62 (m, 3H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,2 Гц, 6H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,76 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,1 Гц, 6H).

4–101. (3*S*)-3-(4-Фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-

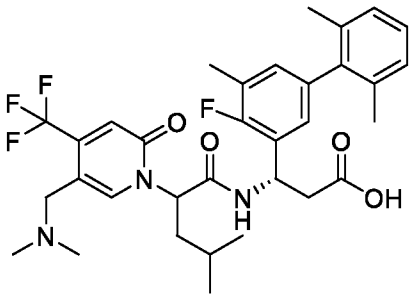
метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EU-P1 и EU-P2)



EU-P1 ESI 608,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,45 (s, 0,47HCOOH), 7,54 (s, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 3H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,68 – 5,48 (m, 2H), 5,40 – 5,14 (m, 1H), 4,35 – 4,13 (m, 2H), 4,06 – 3,86 (m, 2H), 3,26 – 3,20 (m, 2H), 2,88 – 2,65 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,01 – 1,89 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 6H).

EU-P2 ESI 608,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 8,45 (s, 0,23HCOOH), 7,46 (s, 1H), 7,20 – 7,02 (m, 3H), 6,93 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,75 – 5,54 (m, 2H), 5,34 (d, J = 57,3 Гц, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 2H), 4,16 – 3,96 (m, 2H), 3,42 – 3,34 (m, 2H), 2,90 – 2,82 (m, 1H), 2,74 – 2,63(m, 2H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07 – 1,85 (m, 7H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,44 – 1,34 (m, 1H), 0,91 – 0,87 (m, 6H).

4–102. (3*S*)-3-(2-(5-((Диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения EV-P1 и EV-P2)

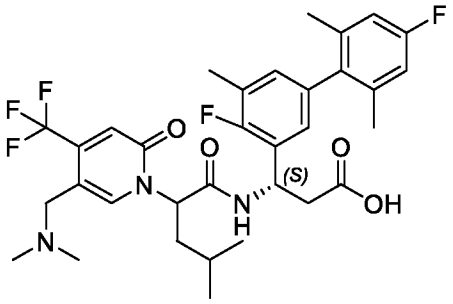


EV-P1 ESI 618,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,07 (s, 1H), 7,15 – 7,00 (m, 3H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,75 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 5,63 – 5,52 (m, 1H), 3,83 –

3,59 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Гц, 3H), 2,05 – 1,95 (m, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 1,01 – 0,91 (m, 6H).

EV-P2 ESI 618,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 7,18 – 7,00 (m, 3H), 7,00 – 6,84 (m, 3H), 5,81 – 5,70 (m, 1H), 5,63 – 5,46 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,87 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 2,79 – 2,55 (m, 8H), 2,34 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,05 – 1,93 (m, 7H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,93 – 0,82 (m, 6H).

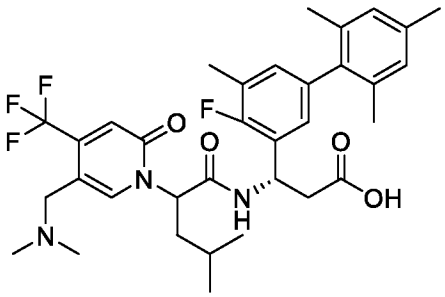
4–103. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EW-P1 и EW-P2)



EW-P1 ESI 636,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,06 (s, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 5H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,62 – 5,56 (m, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 2,86 – 2,65 (m, 2H), 2,52 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 5H), 1,81 (s, 3H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,4 Гц, 6H).

EW-P2 ESI 636,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,08 (s, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 3H), 6,85 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,76 – 5,70 (m, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 2,79 – 2,52 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 7H), 1,70 – 1,61 (m, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 0,95 – 0,80 (m, 6H).

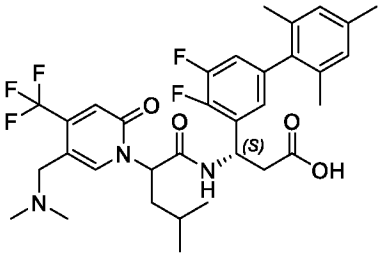
4–104. (3*S*)-3-(2-(5-((Диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения EX-P1 и EX-P2)



EX-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,05 (s, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 5,75 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,63 – 5,50 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 2,88 – 2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,29 (d, *J* = 3,7 Гц, 6H), 2,03 – 1,89 (m, 5H), 1,76 (s, 3H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Гц, 6H).

EX-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,09 (s, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 5H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,54 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,09 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,3 Гц, 1H), 2,81 – 2,52 (m, 8H), 2,32 (d, *J* = 9,8 Гц, 6H), 1,97 (t, *J* = 9,1 Гц, 7H), 1,71 – 1,58 (m, 1H), 1,50 – 1,34 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,4 Гц, 6H).

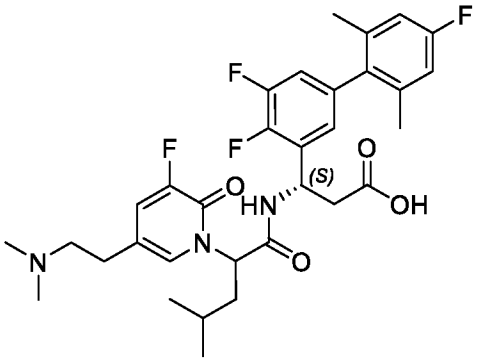
4–105. (3S)-3-(4,5-Дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-((диметиламино)метил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения EY-P1 и EY-P2)



EY-P1 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,99 (s, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 5,82 – 5,68 (m, 1H), 5,61 – 5,55 (m, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 2H), 2,83 – 2,65 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,73 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 0,99 – 0,93 (m, 6H).

EY-P2 ESI 636,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,08 (s, 1H), 7,02 – 6,84 (m, 5H), 5,77 – 5,72 (m, 1H), 5,59 – 5,52 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 3,85 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 2,79 – 2,75 (m, 1H), 2,70 – 2,54 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 2,02 – 1,87 (m, 7H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H), 0,91 – 0,86 (m, 6H).

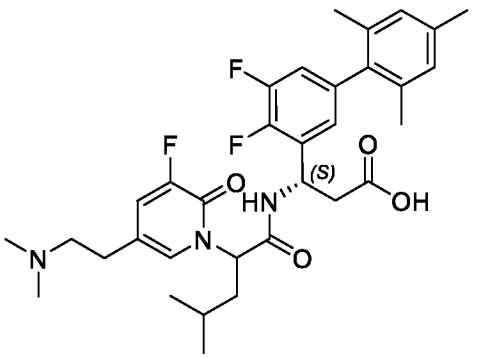
4–106. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения EZ-P1 и EZ-P2)



EZ-P1 ESI 604,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,44 (s, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 6,96 – 6,75 (m, 4H), 5,76 – 5,71 (m, 1H), 5,60 – 5,48 (m, 1H), 2,76 – 2,55 (m, 6H), 2,39 (s, 6H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 0,98 – 0,92 (m, 6H).

EZ-P2 ESI 604,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,46 – 7,10 (m, 1H), 7,04 – 6,93 (m, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 5,67 – 5,57 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 1H), 3,31 – 3,21 (m, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 7H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 7H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,47 – 1,31 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 6H).

4–107. (3S)-3-(4,5-Дифтор-2',4',6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FA-P1 и FA-P2)

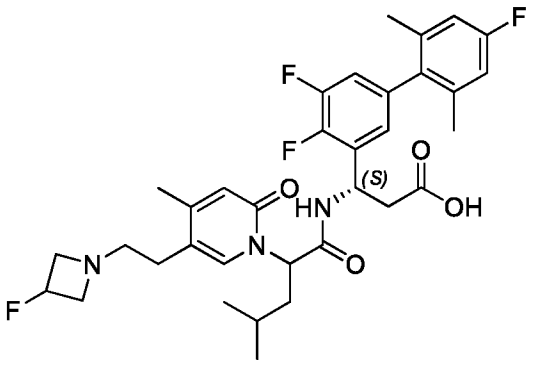


FA-P1 ESI 600,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,49 – 7,44 (m, 2H), 6,92 (t, J = 8,2 Гц, 3H), 6,76 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 5,65-5,61 (m, 1H), 5,40 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 3,19 –

3,15 (m, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 7H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,87 (m, 9H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 6H).

FA-P2 ESI 600,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,37 – 7,29 (m, 2H), 6,87 – 6,71 (m, 4H), 5,57 – 5,42 (m, 2H), 3,34 – 3,24 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,87 – 2,81 (m, 1H), 2,73 – 2,70 (m, 7H), 2,50 – 2,45 (m, 1H), 2,36 – 2,30 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,96 – 1,80 (m, 7H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,30 – 1,25 (m, 1H), 0,81 – 0,79 (m, 6H).

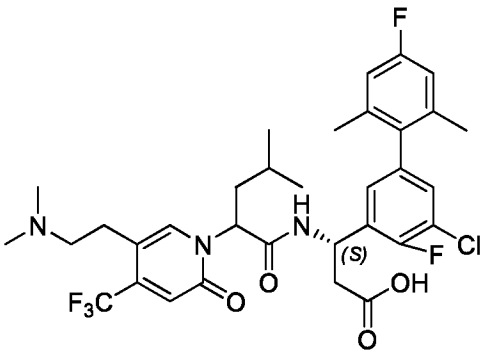
4–108. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(3-Фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения FB-P1 и FB-P2)



FB-P1 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 1H), 6,89 – 6,76 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 5,66 – 5,50 (m, 2H), 5,40 – 5,10 (m, 1H), 4,14 – 3,90 (m, 2H), 3,86 – 3,55 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,86 – 2,53 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,06 – 1,90 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,49 – 1,32 (m, 1H), 1,02 – 0,84 (m, 6H).

FB-P2 ESI 630,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,09 – 6,86 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,72 – 5,55 (m, 2H), 5,30 (d, J = 57,8 Гц, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,87 – 2,50 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,93 – 1,73 (m, 2H), 1,47 – 1,28 (m, 1H), 0,91 – 0,85 (m, 6H).

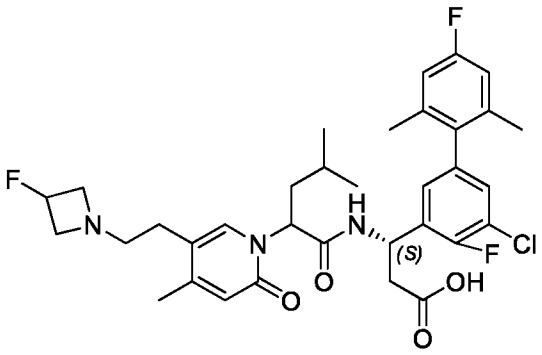
4–109. (3*S*)-3-(5-Хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FC-P1 и FC-P2)



FC-P1 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,13 – 7,11 (m, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,69 – 5,65 (m, 1H), 5,57 – 5,53 (m, 1H), 3,16 – 3,10 (m, 2H), 2,97 – 2,94 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,02 – 1,98 (m, 5H), 1,84 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

FC-P2 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 7,07 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 11,2 Гц, 3H), 5,73 – 5,67 (m, 1H), 5,63 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 2H), 3,01 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 7H), 1,77 – 1,70 (m, 1H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

4–110. (3*S*)-3-(5-Хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FD-P1 и FD-P2)

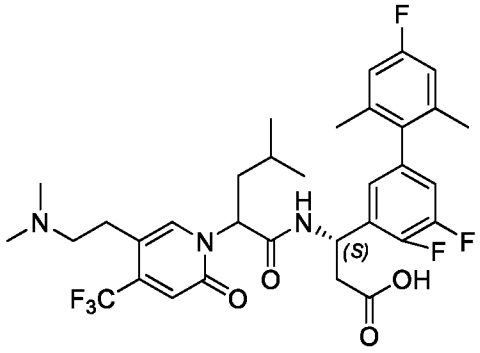


FD-P1 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 1H), 6,99 – 6,97 (m, 1H), 6,88 – 6,85 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,64 – 5,49 (m, 2H), 5,32 – 5,18 (m, 1H), 4,11 – 4,07 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 2H), 3,10 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,82 – 2,62 (m,

4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 5H), 1,89 (d, *J* = 8,2 Гц, 3H), 1,43 – 1,38 (m, 1H), 0,96 – 0,92 (m, 6H).

FD-P2 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,45 (s, 1H), 7,21 – 7,18 (m, 1H), 7,08 – 7,06 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,73 – 5,53 (m, 2H), 5,43 – 5,25 (m, 1H), 4,44 – 4,41 (m, 2H), 4,16 – 4,01 (m, 2H), 3,39 – 3,36 (m, 2H), 2,91 – 2,87 (m, 1H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,52 – 2,49 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,44 – 1,33 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

4–111. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4',5-трифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения FE-P1 и FE-P2)

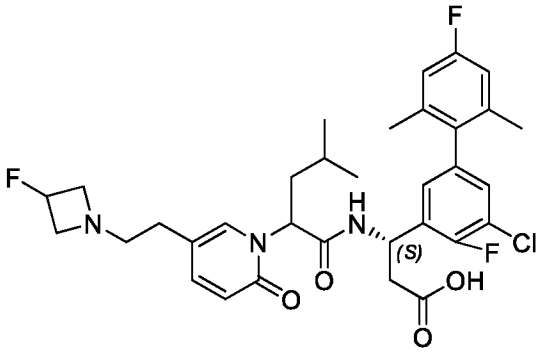


FE-P1 ESI 654,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,69 – 5,65 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,15– 3,06 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,74 – 2,71 (m, 2H), 2,13 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), 0,98 – 0,94 (m, 6H).

FE-P2 ESI 654,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,05 – 6,96 (m, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 4H), 5,73 – 5,69 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,62 – 2,52 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 2,1 Гц, 6H), 1,99 – 1,94 (m, 1H), 1,77 – 1,72 (m, 1H), 1,45 – 1,31 (m, 1H), 0,91 – 0,89 (m, 6H).

4–112. (3*S*)-3-(5-Хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-

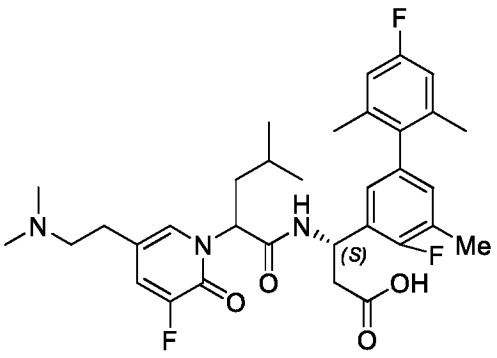
метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FF-P1 и FF-P2)



FF-P1 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,15 – 7,13 (m, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 6,45 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,68 – 5,57 (m, 1H), 5,51 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 5,38 – 5,16 (m, 1H), 4,25 – 4,04 (m, 2H), 3,96 – 3,76 (m, 2H), 3,25 – 3,13 (m, 2H), 2,83 – 2,58 (m, 4H), 2,08 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,92 (m, 6H).

FF-P2 ESI 632,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,20 – 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 6,56 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 5,71 – 5,57 (m, 2H), 5,34 (d, *J* = 59,0 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,70 (d, *J* = 52,7 Гц, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,03 (d, *J* = 3,5 Гц, 6H), 1,99 – 1,93 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 0,91 (t, *J* = 6,7 Гц, 6H).

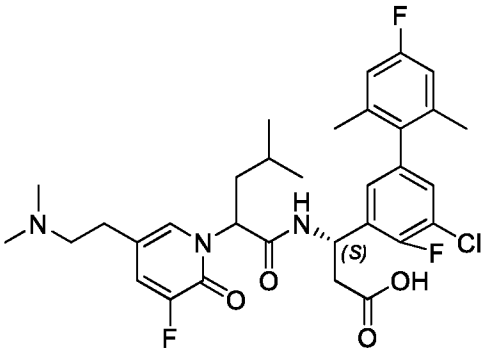
4–113. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FG-P1 и FG-P2)



FG-P1 ESI 600,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 3H), 6,78 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,36 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 2,97 – 2,77 (m, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,12 – 1,96 (m, 5H), 1,95 (s, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

FG-P2 ESI 600,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 6,89 (t, *J* = 6,1 Гц, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,66 – 5,62 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 1H), 3,30 – 3,25 (m, 1H), 3,00 – 2,94 (m, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 7H), 2,61 – 2,56 (m, 1H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,32 (d, *J* = 1,8 Гц, 3H), 2,09 – 1,94 (m, 7H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H), 0,93 – 0,90 (m, 6H).

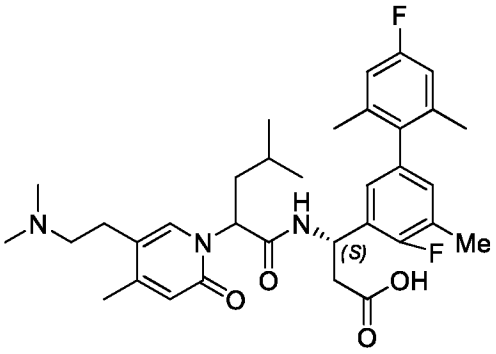
4–114. (3*S*)-3-(5-Хлор-4,4'-дифтор-2',6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FH-P1 и FH-P2)



FH-P1 ESI 620,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,53 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m , 1H), 7,15 – 7,12 (m, 1H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,65 – 5,61 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,20 – 3,15 (m, 1H), 2,96 – 2,81 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,65 (m, 1H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,19 – 1,78 (m, 8H), 1,46 – 1,40 (m, 1H), 0,97 – 0,91 (m, 6H).

FH-P2 ESI 620,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,18 – 7,16 (m, 1H), 7,04– 7,02 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 5,67 – 5,63 (m, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 2,98 – 2,92 (m, 1H), 2,86 – 2,84 (m, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,62 – 2,58 (m, 1H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,03 (d, *J* = 1,5 Гц, 6H), 1,97 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,41 – 1,36 (m, 1H), 0,97 – 0,74 (m, 6H).

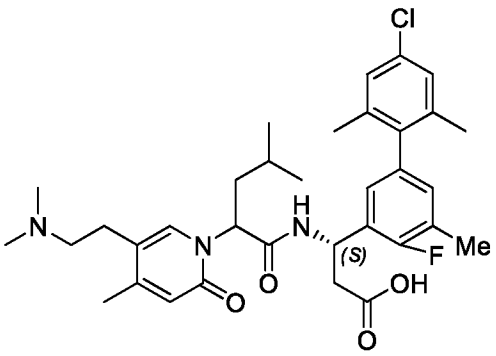
4–115. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FI-P1 и FI-P2)



FI-P1 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59 (s, 1H), 6,83 (t, *J* = 7,2 Гц, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,70 – 5,56 (m, 1H), 5,54 – 5,47 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 2H), 2,95 – 2,83 (m, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,73 – 2,55 (m, 2H), 2,35 – 2,20 (m, 6H), 2,07 – 1,91 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,50 – 1,29 (m, 1H), 1,02 – 0,83 (m, 6H).

FI-P2 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,99 – 6,78 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,71 – 5,53 (m, 2H), 3,28 – 3,06 (m, 2H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,56 – 2,40 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 6H), 2,05 – 1,89 (m, 7H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,43 – 1,28 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 5,2 Гц, 6H).

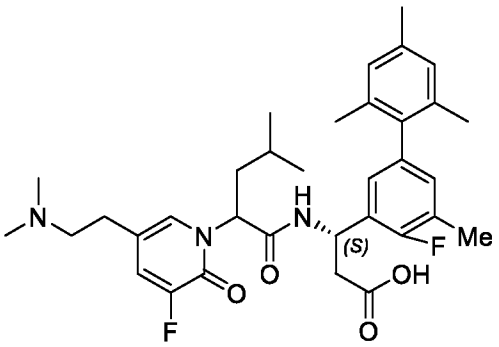
4–116. (3*S*)-3-(4'-Хлор-4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FJ-P1 и FJ-P2)



FJ-P1 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,5 Гц, 2H), 6,92 – 6,76 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,61 – 5,41 (m, 2H), 3,25 – 3,05 (m, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,71 – 2,54 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 13,0 Гц, 6H), 2,05 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 1,04 – 0,85 (m, 6H).

FJ-P2 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,70 – 5,54 (m, 2H), 3,24 – 3,11 (m, 2H), 2,99 – 2,76 (m, 8H), 2,64 – 2,42 (m, 2H), 2,36 – 2,20 (m, 6H), 2,03 – 1,90 (m, 7H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,47 – 1,28 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 6,2 Гц, 6H).

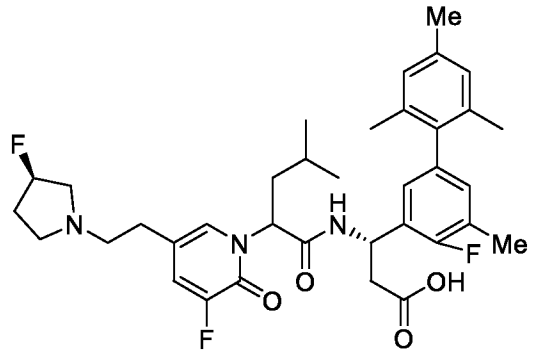
4–117. (3S)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения FK-P1 и FK-P2)



FK-P1 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,59 – 7,37 (m, 2H), 6,96 – 6,64 (m, 4H), 5,76 – 5,58 (m, 1H), 5,39 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H), 3,42 – 3,25 (m, 1H), 3,23 – 3,06 (m, 1H), 2,96 – 2,76 (m, 2H), 2,73 – 2,46 (m, 8H), 2,41 – 2,22 (m, 6H), 2,05 – 1,88 (m, 8H), 1,44 (m, *J* = 13,7, 6,7 Гц, 1H), 0,93 (m, *J* = 17,3, 6,6 Гц, 6H).

FK-P2 ESI 596,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,42 (m, *J* = 10,3, 2,1 Гц, 1H), 6,89 (m, *J* = 7,0, 4,6 Гц, 4H), 5,62 (m, *J* = 14,0, 9,4, 5,4 Гц, 2H), 3,43 – 3,30 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,93 (m, *J* = 9,6, 4,9 Гц, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 7H), 2,59 (m, *J* = 14,9, 4,0 Гц, 1H), 2,44 (m, *J* = 14,8, 10,1 Гц, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 6H), 2,05 – 1,91 (m, 7H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,46 – 1,22 (m, 1H), 0,91 (m, *J* = 6,6, 3,1 Гц, 6H).

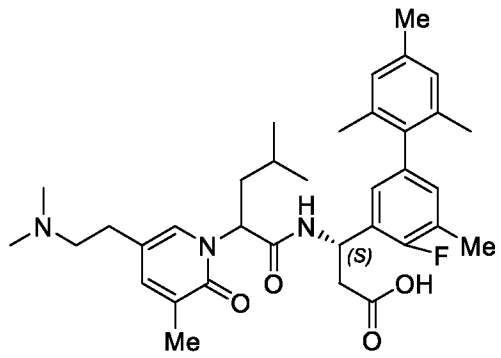
4–118. (3S)-3-(4-Фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FL-P1 и FL-P2)



FL-P1 ESI 640,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,50 (s, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,85 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,79 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,24 (d, *J* = 53,7 Гц, 1H), 3,26 – 3,00 (m, 5H), 2,88 – 2,56 (m, 4H), 2,41 – 2,13 (m, 9H), 2,07 – 1,90 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,53 – 1,26 (m, 1H), 1,05 – 0,80 (m, 6H).

FL-P2 ESI 640,2 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,49 (s, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Гц, 4H), 5,67 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 5,61 – 5,52 (m, 1H), 5,33 (d, J = 54,6 Гц, 1H), 3,73 – 3,38 (m, 5H), 3,28 (s, 1H), 2,97 – 2,76 (m, 2H), 2,65 – 2,43 (m, 2H), 2,41 – 2,19 (m, 6H), 2,07 – 1,88 (m, 7H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,51 – 1,20 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,5 Гц, 6H).

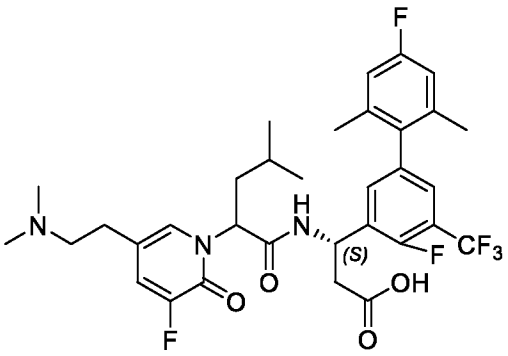
4–119. (3S)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения FM-P1 и FM-P2)



FM-P1 ESI 592,3 $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,35(S, 1H), 7,32(S, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,73 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,59 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 5,48 – 5,46 (m, 1H), 5,23 (t, *J* = 5,1 Гц, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,51 – 2,35 (m, 3H), 2,25 – 2,11 (m, 6H), 1,97 – 1,74 (m, 11H), 1,36 – 1,24 (m, 1H), 0,88 – 0,76 (m, 6H).

FM-P2 ESI 592,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,78 – 6,74 (m, 3H), 6,67 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 5,52 – 5,48 (m, 1H), 5,42 – 5,39 (m, 1H), 3,33 – 3,27 (m, 1H), 3,20 – 3,14 (m, 1H), 2,85 – 2,61 (m, 8H), 2,49 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,27 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,97 – 1,67 (m, 11H), 1,38 – 1,24 (m, 1H), 0,82 – 0,77 (m, 6H).

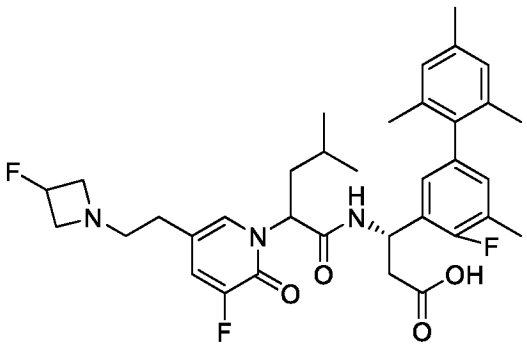
4–120. (3S)-3-(4,4'-Дифтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FN-P1 и FN-P2)



FN-P1 ESI 654,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,55 (s, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 1H), 7,40 – 7,25 (m, 2H), 6,89 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 5,73 – 5,55 (m, 1H), 5,47 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,98 – 2,82 (m, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,63 – 2,50 (m, 1H), 2,13 – 1,97 (m, 5H), 1,93 (s, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,11 – 0,79 (m, 6H).

FN-P2 ESI 654,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,51 (s, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,38 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 6,90 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 5,76 – 5,43 (m, 2H), 3,42 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 3,28 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 2,96 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 2,85 (d, J = 7,2 Гц, 6H), 2,74 – 2,54 (m, 1H), 2,55 – 2,34 (m, 1H), 2,15 – 1,93 (m, 6H), 1,93 – 1,72 (m, 1H), 1,52 – 1,27 (m, 1H), 0,92 (t, J = 6,5 Гц, 6H).

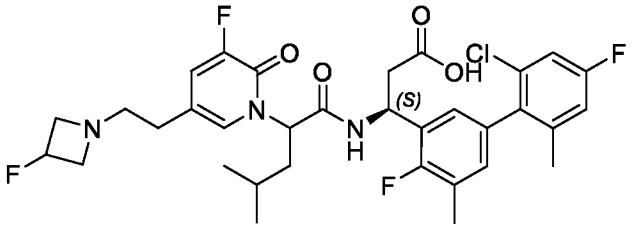
4–121. (3S)-3-(4-Фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FO-P1 и FO-P2)



FO-P1 ESI 626,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,45 – 7,33 (m, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 3H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 5,69 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,52 – 5,45 (m, 1H), 5,30 – 5,10 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 1H), 3,78 – 3,62 (m, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 2H), 2,78 – 2,56 (m, 4H), 2,36 – 2,25 (m, 6H), 2,00 – 1,92 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,98 – 0,86 (m, 6H).

FO-P2 ESI 626,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,45 – 7,35 (m, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 4H), 5,76 – 5,62 (m, 2H), 5,42 – 5,20 (m, 1H), 4,49 – 4,28 (m, 2H), 4,12 – 3,95 (m, 2H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 2,78 – 2,63 (m, 2H), 2,67 – 2,52 (m, 1H), 2,61 – 2,52 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 6H), 2,01 – 1,91 (m, 7H), 1,85 – 1,69 (m, 1H), 1,43 –1,36 (m, 1H), 0,96 – 0,85 (m, 6H).

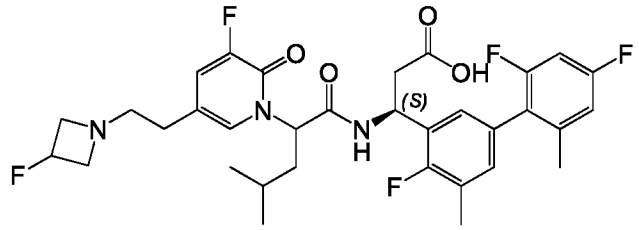
4–122. (3*S*)-3-(2'-Хлор-4,4'-дифтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FP-P1 и FP-P2)



FP-P1 ESI 650,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) *δ* 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,17 – 7,13 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 6,89 – 6,85 (m, 1H), 5,72 – 5,67 (m, 1H), 5,54 – 5,49 (m, 1H), 5,32 – 5,09 (m, 1H), 4,15 – 3,65 (m, 4H), 3,19 – 3,10 (m, 2H), 2,78 – 2,60 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,08 – 1,92 (m, 5H), 1,49 – 1,39 (m, 1H), 0,97– 0,93 (m, 6H).

FP-P2 ESI 650,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,39 – 7,36 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,08 – 6,96 (m, 3H), 5,73 – 5,61 (m, 2H), 5,41 – 5,22 (m, 1H), 4,48 – 4,28 (m, 2H), 4,11 – 3,94 (m, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,80 – 2,47 (m, 4H), 2,34 (d, *J* = 1,8 Гц, 3H), 2,09 (d, *J* = 2,7 Гц, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,44 – 1,30 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 6H).

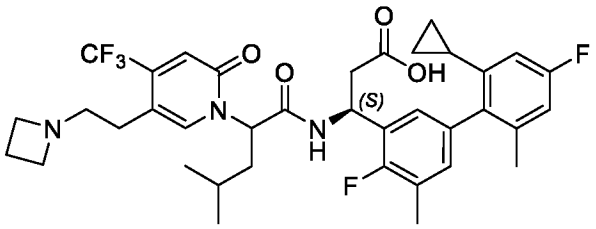
4–123. (3*S*)-3-(2-(3-Фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2',4,4'-трифтор-5,6'-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения FQ-P1 и FQ-P2)



FQ-P1 ESI 634,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 10,3 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,85 (t, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,69 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,53 – 5,50 (m, 1H), 5,30 – 5,08 (m, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,15 – 3,12 (m, 2H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,51 – 1,37 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

FQ-P2 ESI 634,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43 – 7,32 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 6,93 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 5,74 – 5,59 (m, 2H), 5,39 – 5,24 (m, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 2H), 4,10 – 3,88 (m, 2H), 3,40 – 3,37 (m, 2H), 2,81 – 2,71 (m, 2H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,48 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 0,93– 0,91 (m, 6H).

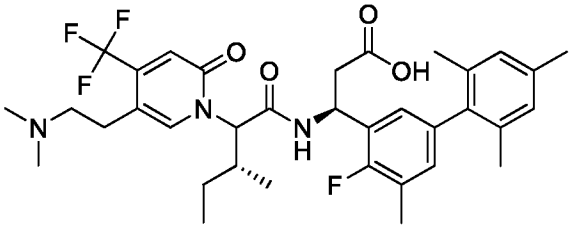
4–124. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-циклопропил-4,4'-дифтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения FR-P1 и FR-P2)



FR-P1 ESI 688,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,95 (dd, *J* = 19,9, 7,2 Гц, 2H), 6,86 – 6,64 (m, 2H), 6,55 – 6,23 (m, 1H), 5,75 – 5,49 (m, 2H), 3,85 (t, *J* = 7,7 Гц, 4H), 3,33 (m, *J* = 3,2, 1,6 Гц, 2H), 3,13 (m, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,90 – 2,58 (m, 2H), 2,51 – 2,21 (m, 5H), 2,01 (d, *J* = 5,3 Гц, 4H), 1,87 (s, 1H), 1,40 (s, 2H), 1,07 – 0,85 (m, 6H), 0,75 (m, *J* = 8,6, 3,5 Гц, 1H), 0,66 – 0,43 (m, 3H).

FR-P2 ESI 688,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (d, *J* = 11,5 Гц, 1H), 6,94 (m, *J* = 46,9, 28,6, 8,1 Гц, 4H), 6,50 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 5,78 (m, *J* = 11,0, 3,1 Гц, 1H), 5,62 (m, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,13 (m, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,50 – 3,32 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 16,3 Гц, 1H), 2,81 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 3H), 2,34 (d, *J* = 1,1 Гц, 3H), 2,05 – 1,79 (m, 4H), 1,65 (m, *J* = 13,9, 7,1 Гц, 1H), 1,50 – 1,30 (m, 2H), 0,88 (d, *J*=6,6 Гц, 6H), 0,74 (m, *J*=14,0, 7,3 Гц, 2H), 0,60 (m, *J*=6,4, 5,0 Гц, 2H).

4–125. (3*S*)-3-((3*R*)-2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения FS-P1 и FS-P2)

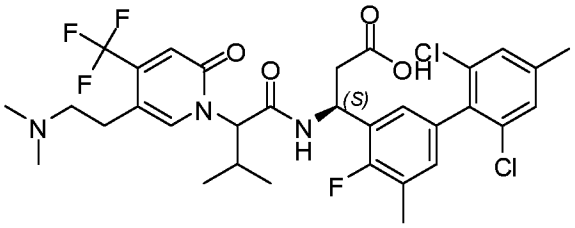


FS-P1 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,94 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 5,65 – 5,53 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 3,05 – 2,83 (m, 5H), 2,82 – 2,62 (m, 6H), 2,40 – 2,18 (m, 8H), 2,03 – 1,88 (m, 3H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,38 – 1,21 (m, 1H), 1,07 – 0,96 (m, 3H), 0,75 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H).

FS-P2 ESI 646,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,91 – 6,72 (m, 5H), 5,69 – 5,52 (m, 1H), 5,21 (d, *J* = 10,9 Гц, 1H), 3,14 – 2,79 (m, 3H), 2,68 (s, 6H), 2,55 –

2,36 (m, 2H), 2,22 – 2,06 (m, H), 1,84 (d, *J* = 3,6 Гц, 4H), 1,32 – 0,99 (m, 3H), 0,93 – 0,61 (m, 7H).

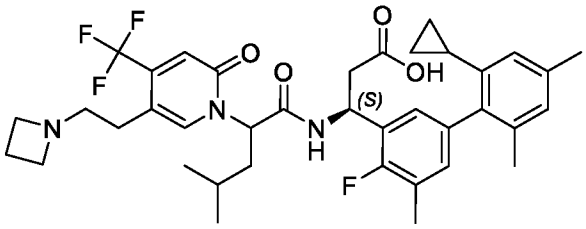
4–126. (3S)-3-(2',6'-Дихлор-4-фтор-4',5-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-3-метилбутанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FT-P1 и FT-P2)



FT-P1 ESI 672,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 6,90 (t, *J* = 6,0 Гц, 2H), 6,67 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,64 – 5,60 (m, 1H), 5,29 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 4H), 2,78 – 2,61 (m, 8H), 2,46 – 2,40 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

FT-P2 ESI 672,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 8,01 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,09 – 7,07 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,78 – 5,74 (m, 1H), 5,23 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,17 – 3,11 (m, 1H), 3,09 – 3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,93 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,61 – 2,50 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 4H), 2,31 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,71 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

4–127. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2'-циклопропил-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения FU-P1 и FU-P2)

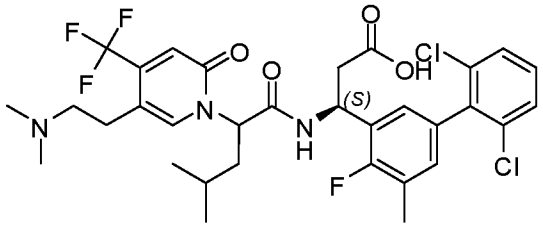


FU-P1 ESI 684,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,97 – 6,78 (m, 4H), 6,58 (s, 1H), 5,69 – 5,59 (m, 2H), 3,97 – 3,94 (m, 4H), 3,26 – 3,21 (m, 2H), 2,86 – 2,81

(m, 2H), 2,72 – 2,68 (m, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 4,9 Гц, 6H), 2,03 – 1,97 (m, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,48 – 1,31 (m, 2H), 0,98 – 0,91 (m, 6H), 0,67 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 0,59 – 0,44 (m, 3H).

FU-P2 ESI 684,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,78 – 5,75 (m, 1H), 5,64 – 5,59 (m, 1H), 4,14 – 4,10 (m, 4H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 2,97 – 2,92 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 4H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,70 – 0,66 (m, 2H), 0,58 – 0,55 (m, 2H).

4–128. (3S)-3-(2',6'-Дихлор-4-фтор-5-метилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FV-P1 и FV-P2)

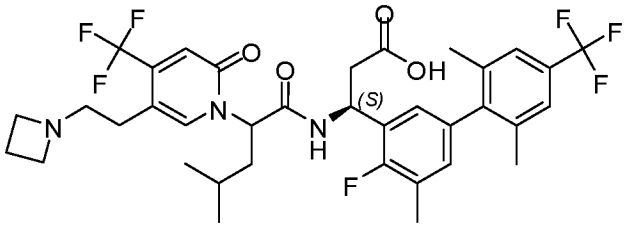


FV-P1 ESI 672,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,72 – 5,68 (m, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 2H), 2,94 – 2,92 (m, 2H), 2,74 – 2,65 (m, 8H), 2,27 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 2H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 0,95 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

FV-P2 ESI 672,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,91 – 5,88 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,78 – 5,74 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 3,06 – 2,95 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,99 – 1,92 (m, 1H), 1,71 – 1,64 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 1H), 0,86 – 0,84 (m, 6H).

4–129. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-

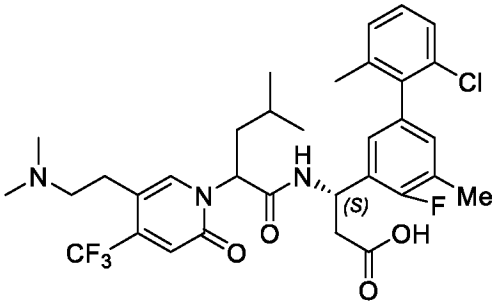
триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения FW-P1 и FW-P2)



FW-P1 ESI 712,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,88 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,91 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,66 – 5,57 (m, 2H), 4,04 (t, *J* = 8,2 Гц, 4H), 3,29 (t, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 1,2 Гц, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 – 1,99 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,47 – 1,40 (m, 1H),), 0,95 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H).

FW-P2 ESI 712,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,74 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,79 – 5,76 (m, 1H), 5,60 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,84 – 2,77 (m, 1H), 2,69 – 2,64 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 0,87 (d, *J* = 2,0 Гц, 3H).

4–130. (3S)-3-(2'-Хлор-4-фтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FX-P1 и FX-P2)

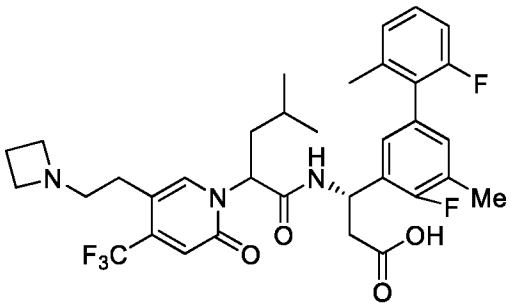


FX-P1 ESI 652,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 4,5 Гц, 1H), 7,37 – 7,09 (m, 3H), 6,93 (m, *J* = 10,9, 4,9 Гц, 2H), 6,75 (d, *J* = 6,5 Гц, 1H), 5,68 (m, *J* = 30,2,

23,4 Гц, 2H), 3,00 (d, *J* = 50,0 Гц, 4H), 2,73 (d, *J* = 14,3 Гц, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,13 – 1,83 (m, 5H), 1,45 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 0,96 (m, *J* = 12,9, 6,6, 2,5 Гц, 6H).

FX-P2 ESI 652,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,34 – 7,09 (m, 3H), 7,11 – 6,51 (m, 3H), 5,69 (m, *J* = 21,6, 10,6, 4,3 Гц, 2H), 3,15 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,88 – 2,53 (m, 8H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 5,6 Гц, 3H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,40 (s, 1H), 0,89 (m, *J* = 6,4, 4,6 Гц, 6H).

4–131. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(2',4-дифтор-5,6'-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения FY-P1 и FY-P2)

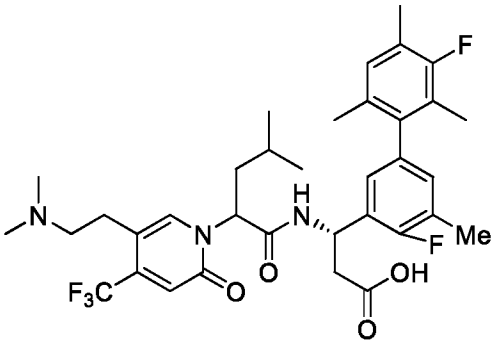


FY-P1 ESI 648,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,16 –7,09 (m, 1H), 7,06 –6,92 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,71 – 5,60 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,29 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,72 (d, *J* = 6,6 Гц, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,31 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

FY-P2 ESI 648,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 7,31 –7,19 (m, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 3H), 6,99 (t, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,81 –5,75 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,94 (d, *J* = 15,7 Гц, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,69 –2,56 (m, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 3H), 2,35 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,17 (d, *J* = 8,1 Гц, 3H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,46 –1,32 (m, 1H), 0,97 –0,91 (m, 6H).

4–132. (3*S*)-3-(3',4-Дифтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-

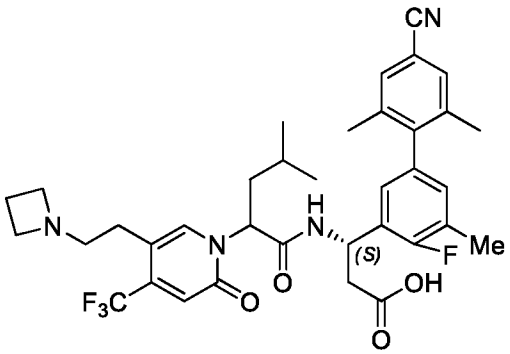
метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения FZ-P1 и FZ-P2)



FZ-P1 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,01 – 6,79 (m, 4H), 5,78 – 5,58 (m, 2H), 3,29 – 3,07 (m, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,70 – 2,42 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,13 – 1,83 (m, 7H), 1,81 – 1,60 (m, 1H), 1,52 – 1,30 (m, 1H), 1,02 – 0,81 (m, 6H).

FZ-P2 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 6,99 – 6,68 (m, 4H), 5,82 – 5,50 (m, 2H), 3,19 – 2,89 (m, 4H), 2,83 – 2,54 (m, 8H), 2,38 – 2,22 (m, 6H), 2,13 – 1,80 (m, 5H), 1,72 (d, J = 14,7 Гц, 3H), 1,51 – 1,36 (m, 1H), 1,06 – 0,84 (m, 6H).

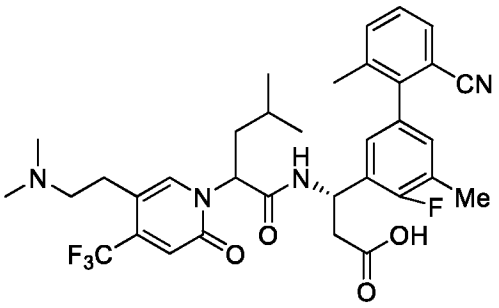
4–133. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-циано-4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения GA-P1 и GA-P2)



GA-P1 ESI 669,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 6,91 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,59 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,06 (t, J = 8,1 Гц, 4H), 3,31 – 3,27 (m, 2H), 2,98 – 2,85 (m, 2H), 2,79 – 2,64 (m, 2H), 2,58 – 2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,14 – 1,88 (m, 8H), 1,54 – 1,27 (m, 1H), 1,10 – 0,80 (m, 6H).

GA-P2 ESI 669,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,06 – 6,84 (m, 3H), 5,90 – 5,71 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,10 (s, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,09 – 2,74 (m, 2H), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,39 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,13 – 1,89 (m, 7H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,50 – 1,35 (m, 1H), 0,98 – 0,81 (m, 6H).

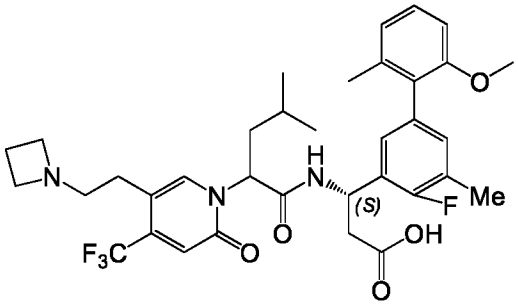
4–134. (3S)-3-(2'-Циано-4-фтор-5,6'-диметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GB-P1 и GB-P2)



GB-P1 ESI 643,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,71 (d, *J* = 26,7 Гц, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,93 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 2,80 – 2,69 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,49 – 1,42 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 6H).

GB-P1 ESI 643,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 (s, 1H), 7,66 – 7,52 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,77 – 5,59 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,69 – 2,53 (m, 1H), 2,58 – 2,49 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,42 – 1,36 (m, 1H), 0,99 – 0,91 (m, 6H).

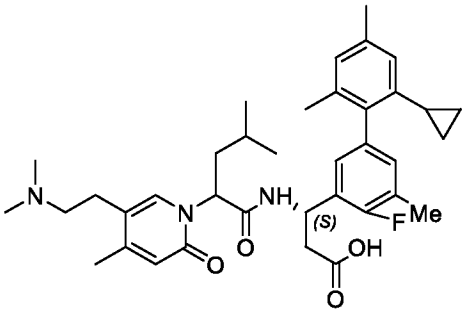
4–135. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2'-метокси-5,6'-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения GC-P1 и GC-P2)



GC-P1 ESI 660,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,99 – 6,82 (m, 5H), 5,70 – 5,62 (m, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,88 – 2,85 (m, 2H), 2,71 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,45 – 2,39 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,02 – 1,93 (m, 5H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,97 – 0,93 (m, 6H).

GC-P2 ESI 660,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,00 – 6,87 (m, 5H), 5,79 – 5,75 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,9 Гц, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 2,97– 2,91 (d, *J* = 16,1 Гц, 1H), 2,85 – 2,77 (m, 1H), 2,66 – 2,62(m, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 3H), 2,32 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,02 – 1,97 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,5 Гц, 6H).

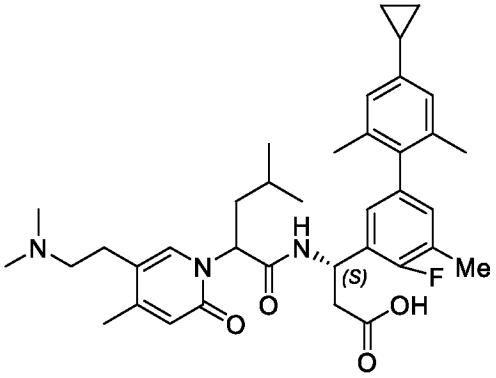
4–136. (3*S*)-3-(2'-Циклопропил-4-фтор-4',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GD-P1 и GD-P2)



GD-P1 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,57 (d, *J* = 1,8 Гц,1), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 5,59 (d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,71 – 2,56 (m, 2H), 2,27 (d, *J* = 13,3 Гц, 9H), 2,04 – 1,87 (m, 5H), 1,48 – 1,38 (m, 2H), 0,95 – 0,89 (m, 6H), 0,72 – 0,67 (m, 1H), 0,63 – 0,55 (m, 1H), 0,53 – 0,48 (m, 2H).

GD-P2 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 5,65 –5,56 (m, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 3,20 – 3,13 (m, 2H), 2,94 – 2,88 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 2,0 Гц, 6H), 2,64 – 2,57 (m, 1H), 2,48 – 2,41 (m, 1H), 2,32 – 2,246 (m, 9H), 1,99 – 1,92 (m, 4H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,49 – 1,33 (m, 1H), 0,92 – 0,85 (m, 6H), 0,68 – 0,63 (m, 2H), 0,58 – 0,51 (m, 2H).

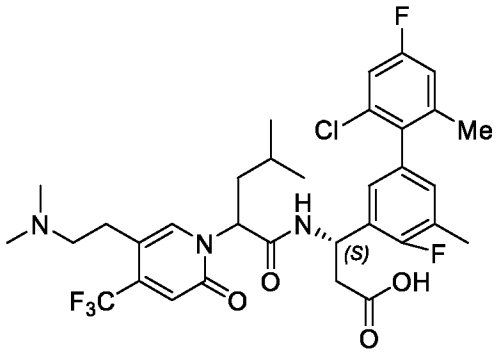
4–137. (3S)-3-(4'-Циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GE-P1 и GE-P2)



GE-P1 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,46 (s, 1H), 6,84 – 6,65 (m, 3H), 6,45 (d, *J* = 11,2 Гц, 1H), 6,27 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 3H), 2,60 (d, *J* = 25,4 Гц, 6H), 2,58 – 2,40 (m, 2H), 2,17 (s, 6H), 2,13(s, 3H), 1,95 – 1,73 (m, 5H), 1,34-1,28 (m, 2H), 0,86 – 0,73 (m, 6H), 0,62 – 0,32 (m, 4H).

GE-P2 ESI 618,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,43(s, 1H), 7,40(s, 1H), 6,84 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 5,5 Гц, 1H), 5,52 – 5,44 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88 – 2,67 (m, 8H), 2,51 – 2,45 (m, 1H), 2,37 –2,29 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 9H), 1,85 – 1,81 (m, 4H), 1,70 – 1,59 (m, 1H), 1,39 – 1,16 (m, 2H), 0,78 – 0,76 (m, 6H), 0,54 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 0,45 (d, *J* = 4,5 Гц, 2H).

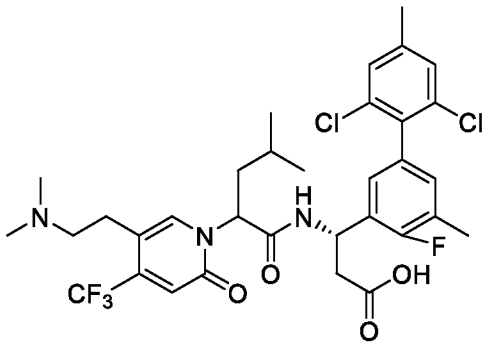
4–138. (3*S*)-3-(2'-Хлор-4,4'-дифтор-5,6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GF-P1 и GF-P2)



GF-P1 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 7,14 – 6,92 (m, 4H), 6,76 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,72 – 5,65 (m, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 3,10 – 2,87 (m, 4H), 2,76 – 2,66 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,09 – 1,91 (m, 5H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 1,00 – 0,92 (m, 6H).

GF-P2 ESI 670,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 5,74 – 5,59 (m, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 3,03 – 2,99 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 2,9 Гц, 6H), 2,67 – 2,49 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,76 – 1,67 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

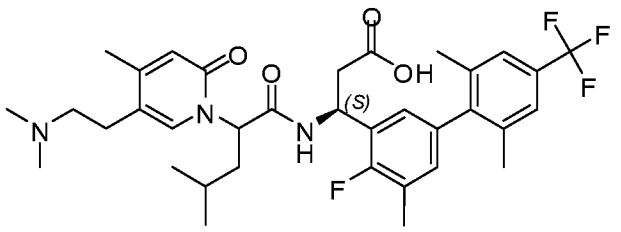
4–139. (3*S*)-3-(2',6'-Дихлор-4-фтор-4',5-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GG-P1 и GG-P2)



GG-P1 ESI 686,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,76 – 5,66 (m, 1H), 5,63 – 5,53 (m, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 11,0 Гц, 2H), 2,80 – 2,66 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (d, *J* = 1,3 Гц, 3H), 2,04 – 1,92 (m, 2H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 1,01 – 0,90 (m, 6H).

GG-P2 ESI 686,1 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,79 – 5,71 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,81 (s, 6H), 2,67 – 2,50 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H), 0,91 – 0,85 (m, 6H).

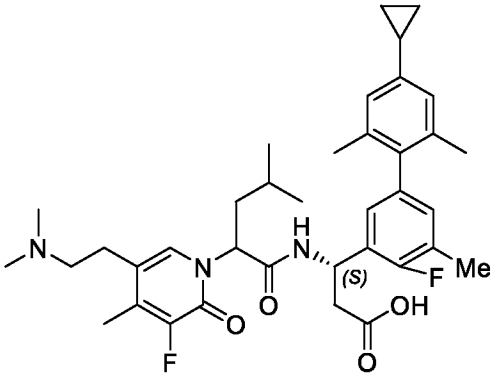
4–140. (3S)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-4'-(трифторметил)бифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения GH-P1 и GH-P2)



GH-P1 ESI 646,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 6,84 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,55 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,49 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,16 – 3,08 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,68 (m, 1H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 5H), 1,45 – 1,38 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

GH-P2 ESI 646,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ: 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 2H), 6,95 – 6,93 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,63 – 5,60 (m, 1H), 5,58 – 5,56 (m, 1H), 3,38 – 3,36 (m, 1H), 3,25 – 3,19 (m, 1H), 2,95 – 2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,42 – 1,35 (m, 1H), 0,89 (t, *J* = 6,4 Гц, 6H).

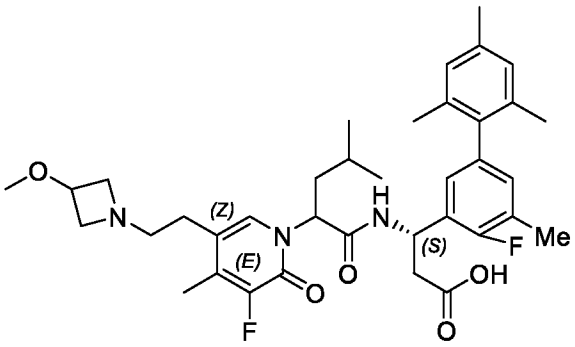
4–141. (3S)-3-(4'-Циклопропил-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GI-P1 и GI-P2)



GI-P1 ESI 636,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,47 (s, 1H), 6,94 – 6,78 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 12,7 Гц, 1H), 5,74 – 5,57 (m, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 3,25-3,10(m, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,70 – 2,52 (m, 2H), 2,30 – 2,25 (m, 9H), 1,99 – 1,88 (m, 5H), 1,46 – 1,39 (m, 2H), 0,97 – 0,86 (m, 6H), 0,72 – 0,43 (m, 4H).

GI-P2 ESI 636,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,42 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,72 – 5,52 (m, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 2,98 – 2,90 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,67 – 2,38 (m, 2H), 2,32 – 2,25 (m, 9H), 2,00 – 1,98 (m, 4H), 1,83 – 1,67 (m, 1H), 1,51 – 1,26 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H), 0,70 – 0,48 (m, 4H).

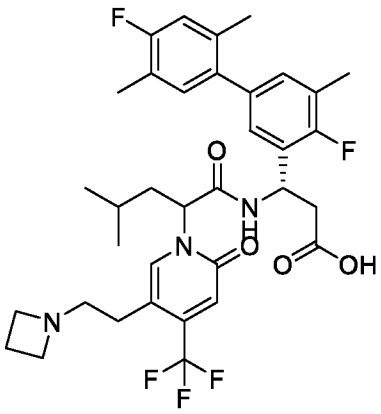
4–142. (3S)-3-(4-Фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GJ-P1 и GJ-P2)



GJ-P1 ESI 652,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,26 (s, 1H), 6,84 – 6,68 (m, 4H), 5,54 – 5,45 (m, 1H), 5,41 (t, *J* = 6,3 Гц, 1H), 4,14 – 3,93 (m, 3H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,52 – 3,50 (m, 1H), 3,25 – 3,16(m, 5H), 2,74 – 2,55 (m, 4H), 2,18(s, 6H), 2,12 (d, *J* = 4,0 Гц , 3H), 1,88 – 1,74 (m, 8H), 1,29 – 1,25 (m, 1H), 0,83 – 0,78 (m, 6H).

GJ-P2 ESI 652,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,20 (s, 1H), 6,85 – 6,72 (m, 4H), 5,61 – 5,43 (m, 2H), 4,36 – 4,08 (m, 3H), 3,84 – 3,61 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 5H), 2,82 – 2,78 (m, 1H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,51 – 2,47 (m, 1H), 2,39 – 2,32 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 6H), 2,10 (d, *J* = 2,7 Гц, 3H), 1,90 – 1,73 (m, 8H), 1,68 – 1,51 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H), 0,79 – 0,74 (m, 6H).

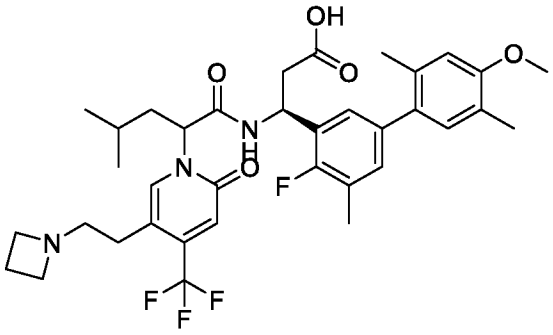
4–143. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4,4'-дифтор-2',5,5'-триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения GK-P1 и GK-P2)



GK-P1 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,03-7,00 (m, 3H), 6,93 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,70 – 5,63 (m, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,02 (t, *J* = 8,2 Гц, 4H), 3,30 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,42 – 2,39(m, 2H), 2,30 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 -2,19(m, 2H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 0,96 – 0,90 (m, 6H).

GK-P2 ESI 662,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (s, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 5,75 – 5,70 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,15 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,42 – 3,40 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 16,2 Гц, 1H), 2,82 – 2,80 (m, 1H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,43 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 1H), 1,71 – 1,68 (m, 1H), 1,43 – 1,38 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,3 Гц, 6H).

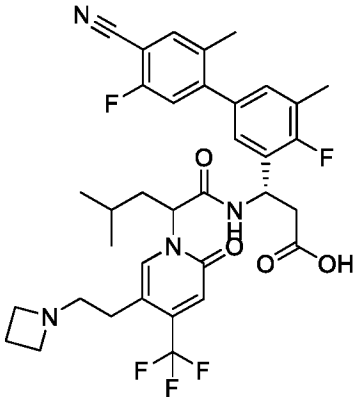
4–144. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-4'-метокси-2',5,5'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения GL-P1 и GL-P2)



GL-P1 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,83 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 7,3 Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,59 (t, *J* = 6,7 Гц, 1H), 3,99 (t, *J* = 8,2 Гц, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,29 (d, *J* = 3,5 Гц, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,71 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 2,44 – 2,34 (m, 2H), 2,29 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,02 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 0,96 (t, *J* = 6,2 Гц, 6H).

GL-P2 ESI 674,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,80 – 5,71 (m, 1H), 5,64 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,14 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,50 – 3,36 (m, 2H), 2,95 (d, *J* = 15,7 Гц, 1H), 2,87 – 2,78 (m, 1H), 2,67 – 2,60 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 3H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,20 (d, *J* = 19,2 Гц, 6H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,7 Гц, 6H).

4–145. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-циано-4,5'-дифтор-2',5-диметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения GM-P1 и GM-P2)

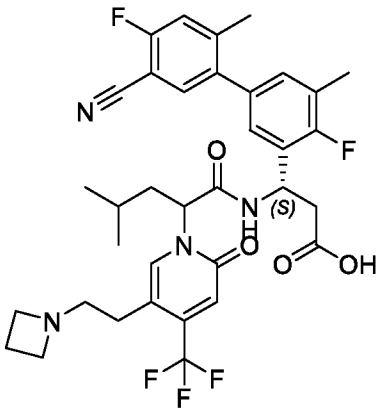


GM-P1 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 6,6 Гц, 1H), 7,24 – 7,07 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 5,78 – 5,50 (m, 2H), 4,10 (t, *J* =

8,1 Гц, 4H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,92 – 2,65 (m, 4H), 2,61 – 2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,15 – 1,86 (m, 2H), 1,54 – 1,38 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 6,6 Гц, 6H).

GM-P2 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,75 – 7,59 (m, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 5,80 – 5,55 (m, 2H), 4,16 (t, *J* = 7,9 Гц, 4H), 3,50 – 3,37 (m, 2H), 3,04 – 2,77 (m, 2H), 2,72 – 2,43 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 1H), 1,53 – 1,29 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 6H).

4–146. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(5'-циано-4,4'-дифтор-2',5-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения GN-P1 и GN-P2)

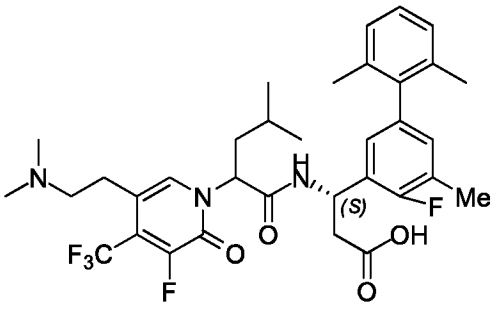


GN-P1 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 7,32 (d, *J* = 10,3 Гц, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,4 Гц, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,65 – 5,55 (m, 2H), 4,03 (t, *J* = 8,0 Гц, 4H), 3,32 – 3,26 (m, 2H), 2,84 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,78 – 2,67 (m, 2H), 2,51 – 2,36 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 6H), 2,14 – 1,92 (m, 2H), 1,52 – 1,36 (m, 1H), 0,97 (t, *J* = 6,1 Гц, 6H).

GN-P2 ESI 673,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 7,14 (d, *J* = 6,7 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,76 – 5,71 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,13 (t, *J* = 7,9 Гц, 4H), 3,49 – 3,35 (m, 2H), 3,00 – 2,87 (m, 1H), 2,88 – 2,75 (m, 1H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 6H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,79 – 1,63 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 6,6 Гц, 6H).

4–147. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-

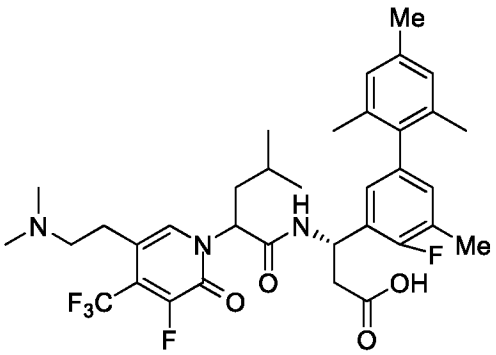
триметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения GO-P1 и GO-P2)



GO-P1 ESI 650,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,70 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 2H), 5,69 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,61 – 5,54 (m, 1H), 3,09 – 3,02 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 2,74 – 2,70 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,94 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), 0,94 – 0,90 (m, 6H).

GO-P2 ESI 650,2 (M+H)+. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,62 (s, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 3H), 6,94 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 5,73 – 5,70 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 2H), 3,11 – 2,95 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,65 – 2,60 (m, 1H), 2,52 – 2,48(m, 1H), 2,35 – 2,32 (m, 3H), 2,08 – 1,94 (m, 7H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,42 – 1,39 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

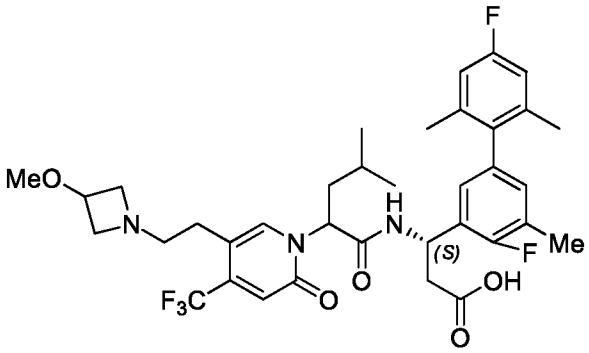
4–148. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения GP-P1 и GP-P2)



GP-P1 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,69 (s, 1H), 6,96 – 6,77 (m, 4H), 5,72 – 5,66 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,09 – 2,90 (m, 4H), 2,71 (d, *J* = 4,8 Гц, 8H), 2,29 (s, 6H), 2,08 – 1,91 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,44 (s, 1H), 0,95-0,90 (m, 6H).

GP-P2 ESI 664,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,62 (d, *J* = 12,1 Гц, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 4H), 5,72 – 5,69 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,22 (qd, J = 13,0, 6,1 Гц, 2H), 3,13 – 2,89 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,64 – 2,60 (m, 1H), 2,49 – 2,45(m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 6H), 2,04 – 1,90 (m, 7H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,41 – 1,38 (m, 1H), 0,90 – 0,86 (m, 6H).

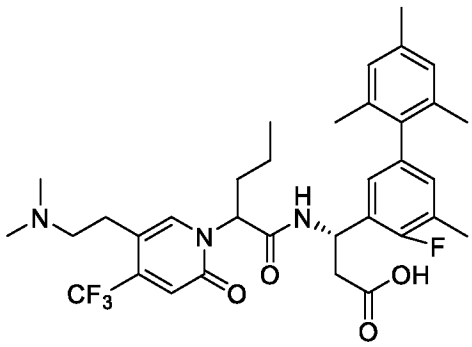
4–149. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GQ-P1 и GQ-P2)



GQ-P1 ESI 692,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 6,96 – 6,68 (m, 5H), 5,75 – 5,48 (m, 2H), 4,26 – 4,01 (m, 3H), 3,74 – 3,52 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,14 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,87 – 2,63 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,05 – 1,92 (m, 5H), 1,85 (s, 3H), 1,54 – 1,36 (m, 1H), 1,07 – 0,87 (m, 6H).

GQ-P2 ESI 692,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,74 (s, 1H), 7,04 – 6,78 (m, 5H), 5,80 – 5,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,49 – 4,21 (m, 3H), 4,01 – 3,74 (m, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 5H), 3,03 – 2,77 (m, 2H), 2,68 – 2,44 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,12 – 1,90 (m, 7H), 1,74 – 1,57 (m, 1H), 1,53 – 1,32 (m, 1H), 0,99 – 0,83 (m, 6H).

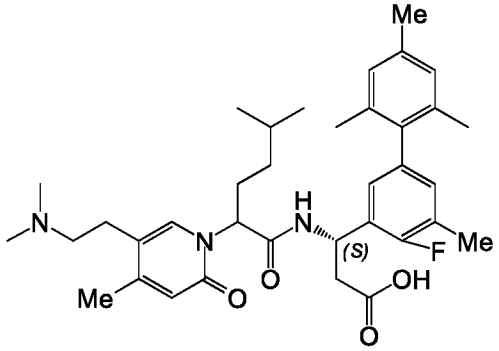
4–150. (3S)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)пентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения GR-P1 и GR-P2)



GR-P1 ESI 632,2(M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 4H), 6,74 (s, 1H), 5,66 – 5,45 (m, 2H), 3,11 – 2,85 (m, 5H), 2,78 – 2,68 (m, 7H), 2,32 – 2,22 (m, 6H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,06 – 1,92 (m, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,41 – 1,24 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

GR-P2 ESI 632,2 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,82 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,1 Гц, 5H), 5,79 – 5,64 (m, 1H), 5,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,30 – 3,15 (m, 2H), 3,00 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,31 (d, J = 9,7 Гц, 6H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,91 – 1,73 (m, 1H), 1,39 – 1,02 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

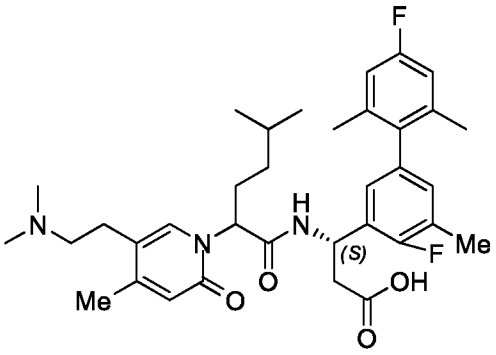
4–151. (3*S*)-3-(2-(5-(2-(Диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметилбифенил-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения GS-P1 и GS-P2)



GS-P1 ESI 606,3 (M+H)$^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,57 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,85 – 6,80 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,48 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,42 – 5,37 (s, 1H), 3,24 – 3,02 (m, 2H), 2,89 – 2,85 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,30 (d, *J* = 4,9 Гц, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 1,95 (s, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,60 – 1,53 (m, 1H), 1,25 – 1,14 (m, 1H), 1,12 – 1,00 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (m, 6H).

GS-P2 ESI 606,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 4H), 6,44 (s, 1H), 5,66 – 5,63 (m, 1H), 5,42 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,26 – 3,14 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,39 – 2,28 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,96 (s, 6H), 1,89 – 1,74 (m, 1H), 1,57 – 1,50 (m, 1H), 1,15 – 1,11 (m, 1H), 1,08 – 0,97 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,5 Гц, 6H).

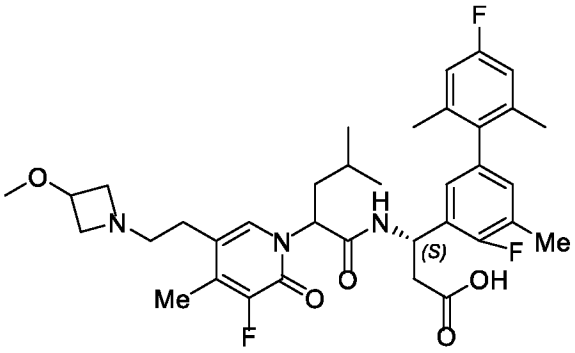
4–152. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-5-метилгексанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GT-P1 и GT-P2)



GT-P1 ESI 610,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,58 (s, 1H), 6,84 (t, *J* = 9,1 Гц, 4H), 6,32 (s, 1H), 5,50 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 5,44 – 5,33 (m, 1H), 3,24 – 3,06 (m, 2H), 2,90 – 2,84 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,73 – 2,62 (m, 2H), 2,28 (d, *J* = 14,1 Гц, 6H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,96 (m, 4H), 1,89 (s, 3H), 1,60 – 1,54 (m, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 1H), 1,10 – 1,03 (m, 1H), 0,89 – 0,87 (m, 6H).

GT-P2 ESI 610,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,66 – 5,62 (m, 1H), 5,43 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 3,38 – 3,35 (m, 1H), 3,24 – 3,20 (m, 1H), 3,00 – 2,89 (m, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,64 – 2,59 (m, 1H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 4 Гц, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,57 – 1,51 (m, 1H), 1,20 – 1,09 (m, 1H), 1,08 – 0,97 (m, 1H), 0,85 (t, *J* = 6,4 Гц, 6H).

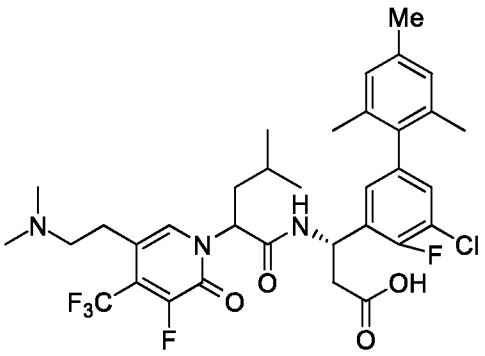
4–153. (3*S*)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(3-фтор-5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GU-P1 и GU-P2)



GU-P1 ESI 656,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,40 (s, 1H), 6,95 – 6,72 (m, 4H), 5,71 – 5,47 (m, 2H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,81 – 3,69 (m, 1H), 3,70 – 3,58 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,88 – 2,63 (m, 4H), 2,37 – 2,16 (m, 6H), 2,06 – 1,82 (m, 8H), 1,49 – 1,28 (m, 1H), 0,97 – 0,90 (m, 6H).

GU-P2 ESI 656,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,33 (s, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 9,7 Гц, 2H), 5,72 – 5,58 (m, 2H), 4,39 – 4,14 (m, 3H), 3,85 – 3,65 (m, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 5H), 2,93 – 2,78 (m, 1H), 2,77 – 2,55 (m, 2H), 2,54 – 2,45 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 2,22 (d, *J* = 2,7 Гц, 3H), 2,06 – 1,86 (m, 7H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,344 – 1,32 (m, 1H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

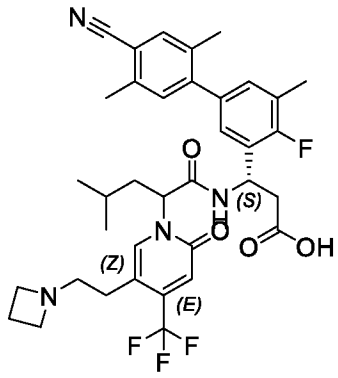
4–154. (3*S*)-3-(5-Хлор-4-фтор-2',4',6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-3-фтор-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GV-P1 и GV-P2)



GV-P1 ESI 684,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,65 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,66 (d, *J* = 5,4 Гц, 2H), 3,13 – 2,89 (m, 4H), 2,70 (s, 6H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,98 (d, *J* = 6,9 Гц, 7H), 1,74 – 1,70(m, 1H), 1,40 – 1,33 (m, 1H), 0,89 (d, *J* = 5,6 Гц, 6H).

GV-P2 ESI 684,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,67 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 13,0 Гц, 2H), 5,68 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,55 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,98 (d, *J* = 7,7 Гц, 2H), 2,73 (d, *J* = 9,7 Гц, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,04 – 1,93 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,44 – 1,40 (m, 1H), 0,96 – 0,92(m, 6H).

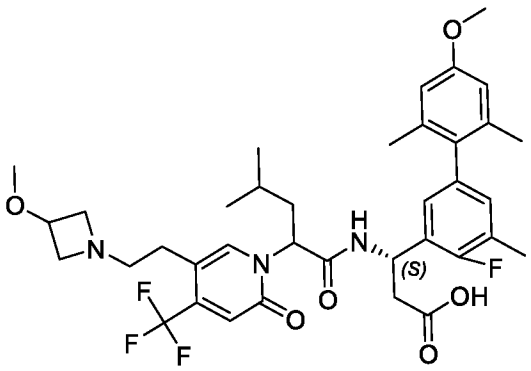
4–155. (3S)-3-(2-(5-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4'-циано-4-фтор-2',5,5'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановая кислота (диастереомерные соединения GW-P1 и GW-P2)



GW-P1 ESI 669,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 – 6,92 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,57 – 5,40 (m, 2H), 3,92 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 2,73 – 2,70 (m, 2H), 2,60 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 23,0 – 2,33(m, 2H), 2,36 – 2,30 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 – 1,88 (m, 2H), 1,35 – 1,21 (m, 1H), 0,86 – 0,83 (m, 6H).

GW-P2 ESI 669,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,65 – 5,62 (m, 1H), 5,52 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,04 (t, *J* = 8,1 Гц, 4H), 3,40 – 3,25 (m, 2H), 2,86 – 2,64 (m, 2H), 2,54 – 2,49 (m, 1H), 2,45 – 2,30 (m, 6H), 2,23 (d, *J* = 1,5 Гц, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,31 – 1,26 (m, 1H), 0,84 – 0,78 (m, 6H).

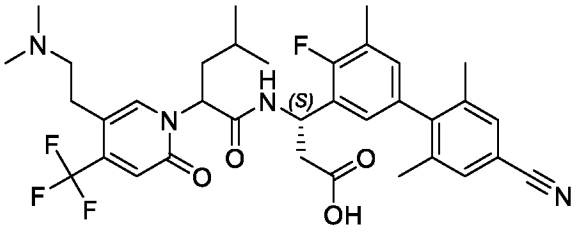
4–156. (3*S*)-3-(4-Фтор-4'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GX-P1 и GX-P2)



GX-P1 ESI 704,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,67 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,71 – 3,61 (m, 2H), 3,31(s, 3H), 3,17 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,76 – 2,69 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 5H), 1,82 (s, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 0,98 – 0,93 (m, 6H).

GX-P2 ESI 704,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,75 (s, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 3H), 6,67 (s, 2H), 5,76 – 5,72(m, 1H), 5,63 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,44 – 4,26 (m, 3H), 3,98 – 3,92 (m, 1H), 3,88 – 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42 – 3,35 (m, 5H), 2,97 – 2,80 (m, 2H), 2,67 – 2,62 (m, 1H), 2,56 – 2,50 (m, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,6 Гц, 3H), 2,04 – 1,94 (m, 7H), 1,73 – 1,64 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 6H).

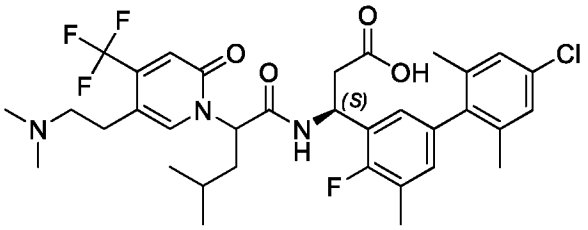
4–157. (3*S*)-3-(4'-Циано-4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GY-P1 и GY-P2)



GY-P1 ESI 657,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 21,6 Гц, 2H), 6,88 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,72 – 5,47 (m, 2H), 3,08 – 2,85 (m, 4H), 2,79 – 2,57 (m, 8H), 2,30 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H), 2,11 – 1,93 (m, 5H), 1,88 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 1,06 – 0,86 (m, 6H).

GY-P2 ESI 657,4 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,02 – 6,74 (m, 3H), 5,75 – 5,53 (m, 2H), 3,25 – 3,06 (m, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,70 – 2,48 (m, 2H), 2,34 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H), 2,14 – 1,86 (m, 7H), 1,79 – 1,62 (m, 1H), 1,46 – 1,31 (m, 1H), 0,95 – 0,82 (m, 6H).

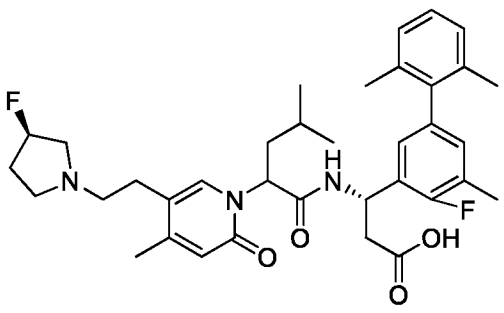
4–158. (3*S*)-3-(4'-Хлор-4-фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения GZ-P1 и GZ-P2)



GZ-P1 ESI 666,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,91 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 24,1 Гц, 2H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,68 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,59 – 5,48 (m, 1H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,82 – 2,63 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,04 – 1,91 (m, 5H), 1,79 (s, 3H), 1,58 – 1,30 (m, 1H), 1,04 – 0,86 (m, 6H).

GZ-P2 ESI 666,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,94 – 6,83 (m, 3H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,30 – 3,16 (m, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,8 Гц, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,72 – 2,45 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 1,1 Гц, 3H), 1,98 (d, 7H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,51 – 1,33 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Гц, 6H).

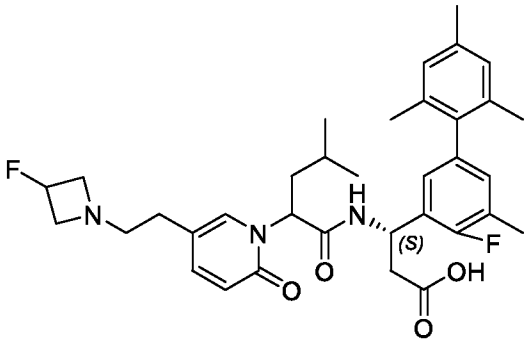
4–159. ((3*S*)-3-(4-Фтор-2',5,6'-триметилбифенил-3-ил)-3-(2-(5-(2-((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения HA-P1 и HA-P2)



НА-Р1 ESI 622,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7,16 – 7,02 (m, 3H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,73 – 5,50 (m, 2H), 5,34 – 5,15 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 1H), 3,22 – 3,00 (m, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 3H), 2,78 – 2,59 (m, 4H), 2,36 – 2,09 (m, 8H), 2,01 – 1,91 (m, 5H), 1,83 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 1H), 0,97 – 0,89 (m, 6H).

НА-Р2 ESI 622,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 7,56 (s, 1H), 7,22 – 7,02 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,65 – 5,57 (m, 2H), 5,41 – 5,24 (m, 1H), 3,62 – 3,35 (m, 3H), 3,31 – 3,09 (m, 3H), 2,94 – 2,74 (m, 2H), 2,68 – 2,49 (m, 2H), 2,39 – 2,22 (m, 8H), 2,10 – 1,89 (m, 7H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,49 – 1,31 (m, 1H), 0,95 – 0,85 (m, 6H).

4–160. (3*S*)-3-(4-Фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения НВ-Р1 и НВ-Р2)

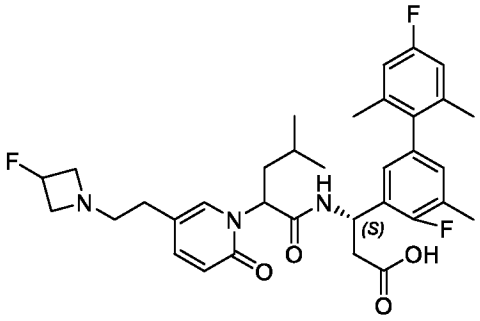


НВ-Р1 ESI 608,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,52 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,43 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 5,74 – 5,46 (m, 2H), 5,14 (d, *J* = 57,6 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,29 (d, *J* = 14,1 Гц, 6H), 1,96 (d, *J* = 12,7 Гц, 5H), 1,80 (s, 3H), 1,42 (s, 1H), 1,03 – 0,79 (m, 6H).

НВ-Р2 ESI 608,3 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,60 – 7,40 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Гц, 4H), 6,57 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 5,70 – 5,57 (m, 2H), 5,32 (d, *J* = 57,4 Гц, 1H), 4,51 – 4,26 (m, 2H), 4,14 – 3,87 (m, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,85 – 2,44 (m, 4H), 2,35 – 2,17 (m, 6H), 2,04 – 1,86 (m, 7H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,48 – 1,33 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 6,3 Гц, 6H).

4–161. (3S)-3-(4,4'-Дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-(2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-

метилпентанамидо)пропановая кислота (диастереомерные соединения HC-P1 и HC-P2)



HC-P1 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,54 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 6,87-6,82 (m, 3H), 6,76 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 6,46 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,63 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,54 – 5,43 (m, 1H), 5,20 (d, *J* = 57,2 Гц, 1H), 4,09-3,88 (m, 2H), 3,71 – 3,55 (m, 2H), 3,10 – 3,02 (m, 2H), 2,80 – 2,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 5H), 1,87 (s, 3H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 0,97 – 0,92 (m, 6H).

HC-P2 ESI 612,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,41 (s, 1H), 7,38 – 7,35 (m, 1H), 6,79 (t, *J* = 6,1 Гц, 2H), 6,73 (d, *J* = 9,7 Гц, 2H), 6,45 (d, *J* = 9,3 Гц, 1H), 5,53 – 5,48 (m, 2H), 5,20 (d, *J* = 57,2 Гц, 1H), 4,39 – 4,14 (m, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 2H), 3,32 – 3,25 (m, 2H), 2,67 – 2,48 (m, 3H), 2,40 – 2,34 (m, 1H), 2,21 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 1,90 – 1,81 (m, 7H), 1,72 – 1,64 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H), 0,79 (t, *J* = 6,6 Гц, 6H).

Введение в анализы *In Vitro*, описанные в примерах 5–7

Для изучения используемого клетками процесса, предусматривающего механизм действия в отношении $\alpha_4\beta_7$, применялись три анализа *in vitro*: 1) аффинность лиганд:рецептор, 2) авидность этих взаимодействий на клеточной поверхности и 3) как эти взаимодействия проявляются под действием значительной силы. В примере 5 анализ флуоресцентной поляризации (FP) применяли для измерения активности соединений посредством конкуренции за связывание с пептидом, меченным флуоресцеином. В примере 6 эффективность соединений в отношении $\alpha_4\beta_7$ измеряли в клеточном анализе связывания лиганда (LBA) с применением клеток RPMI 8866, инкубированных с образцами соединения в условиях конкуренции с растворимым лигандом MAdCAM-1. В примере 7 активность соединений оценивали в анализе клеточной адгезии, который механистически проверяет что происходит in vivo, когда

транспортирующие клетки используют $\alpha_4\beta_7$ для прикрепления к HEV кишечника, экспрессирующим MAdCAM-1, во время процесса экстравазации. В анализе клеточной адгезии в примере 7 MAdCAM1-(Fc) нанесен в качестве покрытия на пластик, и клетки, экспрессирующие α4β7 (RPMI-8866), способны прикрепляться к покрытой поверхности в присутствии тестируемых соединений. Затем к клеткам прикладывали усилие посредством промывания буфером, тем самым проверяя силу этой адгезии. Неприкрепленные клетки удаляли, а оставшиеся прикрепленные клетки определяли количественно.

Пример 5. Анализы флуоресцентной поляризации соединений для связывания $\alpha_4\beta_7$.

Анализы флуоресцентной поляризации (FP) применяли для измерения активности соединения посредством конкуренции за связывание с пептидом, меченным флуоресцеином, CRSDTLCGE{Lys(FITC)}. В анализе 6,5 нМ интегрина $\alpha_4\beta_7$ инкубировали с тестируемым соединением в 2 мМ хлорида марганца, 0,1 мМ хлорида кальция, 20 мМ буфера HEPES при pH 7,3, 150 мМ хлорида натрия, 0,01% Triton X-100, 2% DMSO и 3 нМ пептида, меченного флуоресцеином. При проведении анализов в 384-луночных планшетах белок интегрин предварительно инкубировали с тестируемыми соединениями в течение 15 минут при 22^0C перед добавлением пептида, меченого флуоресцеином. После добавления пептида, меченного флуоресцеином, пробы инкубировали при 22^0C в течение 1 часа и измеряли флуоресцентную поляризацию. Значения IC_{50} определяли с помощью нелинейной регрессии, подбора четырех-параметрической кривой.

Измерение эффективности ингибирования $\alpha_4\beta_7$ для соединений, включая определенные соединения, изображенные на фигуре 1, фигуре 3 и фигуре 4, было выполнено с применением анализа FP из примера 5. На фигуре 1 значение IC_{50}, полученное с применением анализа FP из примера 5, представлено в виде числового диапазона (A: <5,55 нМ; B: 5,55–500 нМ; C: >500 нМ на фигуре 1). На фигуре 3 и фигуре 4 значение IC_{50}, полученное с применением анализа FP из примера 5, представлено в виде числового диапазона (A: <5 нМ; B: 5–500 нМ; C: >500 нМ на фигуре 3 и фигуре 4).

Измерение эффективности ингибирования $\alpha_4\beta_7$ также выполняли с применением анализа FP из примера 5 для соединений из таблицы 3A, таблицы 3B и (сравнительной) таблицы 4 ниже с использованием результатов, представленных в виде числового диапазона полученного значения IC_{50} (A: ≤10 нМ; B: >10–500 нМ; C: >500 нМ в таблице 3A, таблице 3B и таблице 4).

Пример 6. Анализы связывания лиганда

Для измерения эффективности соединений в отношении $\alpha_4\beta_7$ в клеточном анализе связывания лиганда (LBA) клетки RPMI 8866 инкубировали с образцами соединения в объеме 10 мкл при комнатной температуре в течение 15 минут в буфере, содержащем 50 мМ HEPES pH 7,3, 150 мМ хлорида натрия, 1% бычий сывороточный альбумин, 3 мМ хлорида марганца, 0,15 мМ хлорида кальция, 15 мМ глюкозы, 1,5% диметилсульфоксида и 0,025% смываемого красителя e780 для оценки жизнеспособности. К клеткам добавляли 5 мкл 33 нМ MAdCAM-1-Fc, флуоресцентно меченного Dylight 650 в 50 мМ HEPES pH 7,3, 150 мМ натрия хлорида и 1% бычий сывороточный альбумин. Образцы инкубировали в течение 45 минут при комнатной температуре, фиксировали в течение 30 минут при комнатной температуре 0,8% формальдегидом и промывали с помощью 50 мМ Tris pH 7,5, 150 мМ NaCl, 1 мМ EDTA и 1% бычий сывороточный альбумин. Интенсивность флуоресценции для каждой клетки измеряли с помощью проточной цитометрии. Мертвые клетки исключали из дальнейшего анализа на основании окрашивания смываемым красителем 780, используемого для оценки жизнеспособности. Среднюю интенсивность флуоресценции для Dylight 650 определяли для каждого образца и анализировали кривые концентрация-ответ для значений IC50 с применением 4-параметрического нелинейного регрессионного анализа.

Измерение в анализе связывания лиганда $\alpha_4\beta_7$ проводили с помощью анализа связывания лиганда из примера 6 для соединений, изображенных на фигуре 1, фигуре 3 и фигуре 4. На фигуре 1, фигуре 3 и фигуре 4 значение IC_{50}, полученное с применением анализа LB из примера 6, представлено числовым диапазоном (A: <5 нМ; B: 5–500 нМ; C: >500 нМ на фигуре 1, фигуре 3 и фигуре 4).

Измерение в анализе связывания лиганда $\alpha_4\beta_7$ также выполняли с применением анализа связывания лиганда из примера 6 для соединений из таблицы 3A, таблицы 3B и (сравнительной) таблицы 4 ниже с получением значения IC_{50}, представленного в виде числового диапазона (A: ≤ 10 нМ; B: >10–500 нМ; C: >500 нМ из таблицы 3A, таблицы 3B и таблицы 4).

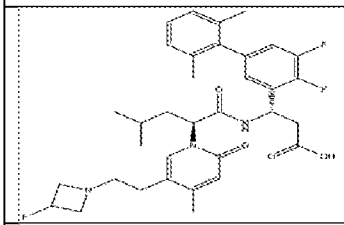
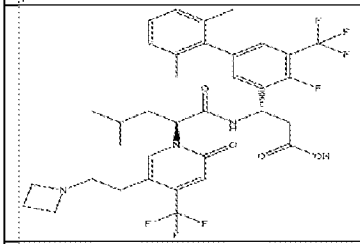
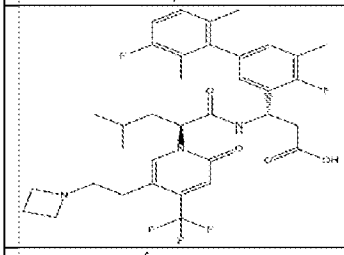
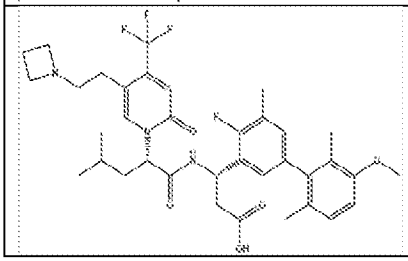
Пример 7. Анализ клеточной адгезии

В примере 7 описан анализ клеточной адгезии. Измерение клеточной адгезии $\alpha_4\beta_7$ из анализа примера 7 получали для соединений из таблицы 3A и таблицы 3B ниже, а также для сравнительных соединений в таблице 4 с использованием результатов, представленных в виде числового диапазона полученного значения IC_{50} (A: < 5 нМ; B: от 5 до <10 нМ; C: 10–50 нМ; D: >50 нМ; E:>100 нМ и F>500 нМ для таблицы 3A, таблицы 3B и таблицы 4).

В каждую лунку 96-луночного планшета добавляли 100 мкг рекомбинантной человеческой MAdCAM в 100 мкл PBS и инкубировали в течение ночи при 4ºC. После инкубации MAdCAM удаляли с помощью аспирации и добавляли 200 мкл PBS + 1% BSA для блокировки планшета в течение 2 часов при 37ºC и 5% CO2. Во время этой инкубации строят кривые разбавления соединения в 100% DMSO в 96-луночном планшете с V-образным дном. Затем 1,75 мкл разбавленных соединений переносят в новый 96-луночный планшет с U-образным дном, содержащий 20 мкл среды для анализа (DMEM без фосфата + 25 мМ HEPES + 1% BSA). К полученному дополнительно добавляли 155 мкл среды для анализа при перемешивании посредством пипетирования вверх и вниз. Обеспечивали инкубирование этой смеси в течение 15 минут при 37ºC и 5% CO2. После инкубации 175 мкл среды для анализа, содержащей 2e6/мл клеток RPMI8866, добавляли без перемешивания в лунки, содержащие соединение, и обеспечивали инкубирование планшета в течение еще 15 минут при 37ºC и 5% CO2. Во время этой инкубации планшеты, покрытые MAdCAM, вынимали из инкубатора и их содержимое дважды промывали с помощью 200 мкл PBS + 0,1% BSA. После инкубации клеток с соединением в течение 15 минут их смешивали посредством пипетирования вверх и вниз и 100 мкл смеси переносили в промытые планшеты, покрытые MAdCAM, в трех повторностях. Этот планшет затем инкубировали при 37ºC

и 5% CO2 в течение 1 часа. После инкубации планшеты дважды промывали с помощью 200 мкл и один раз с помощью 50 мкл очищенного от фенола RPMI + 1% BSA. После последней промывки в лунки добавляли конечные 50 мкл очищенного от фенола RPMI + 1% BSA. Затем в лунки добавляли 50 мкл cell titer glow от Promega. Планшет инкубировали на шейкере в течение 2 минут при 200 об/мин, затем еще 8 минут без шейкера, после чего люминесценцию считывали с помощью ридера для планшета Biotek Citation 5. Исходные данные преобразовывали в % ингибирования по сравнению с нижней частью кривой и анализировали в Prism с применением 4-параметрической нелинейной кривой для определения IC_{50} и IC_{90}.

Таблица 3A. Выбранные иллюстративные соединения.

Соединение	Пример	Анализ FP (Пример5)	Анализ LB (Пример 6)	Анализ CA (Пример 7)
	3-1 (D-P2)	A	A	A
	3-4 (G-P2)	A	A	A
	3-27 (AF-P2)	A	A	A
	3-28 (AG-P2)	A	A	A

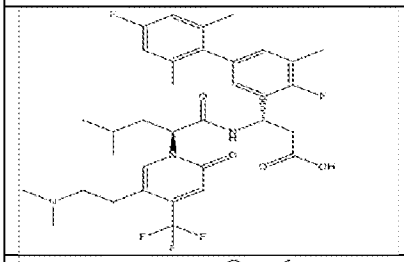
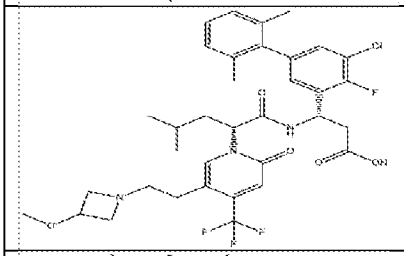
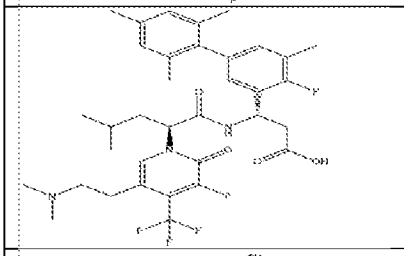
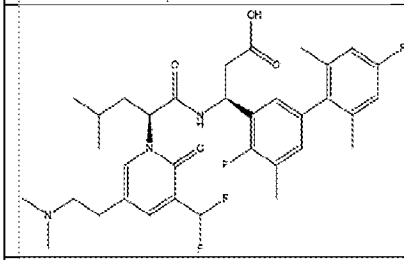
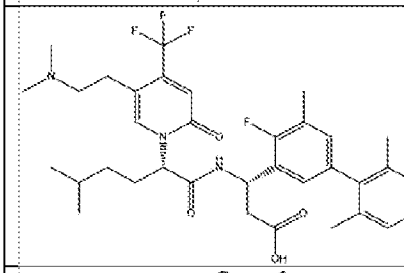
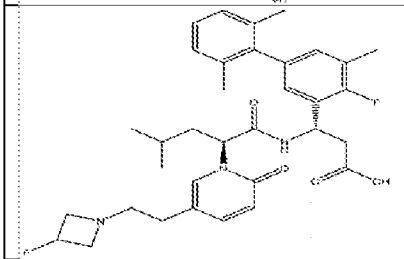
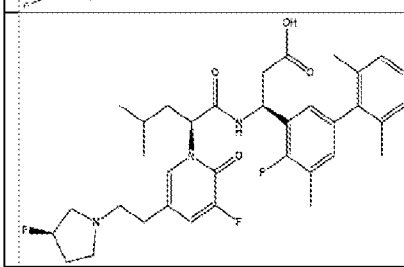
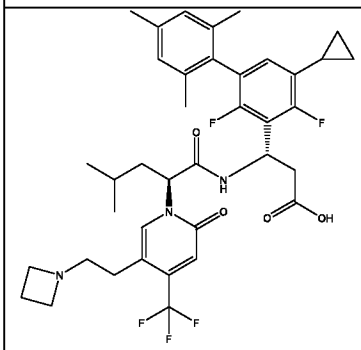
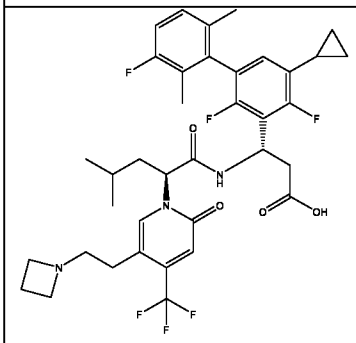
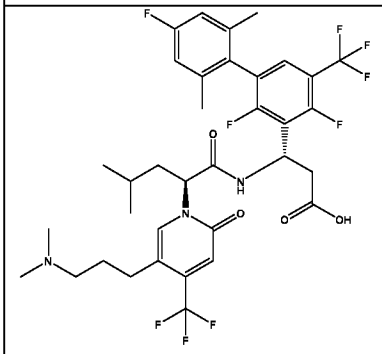
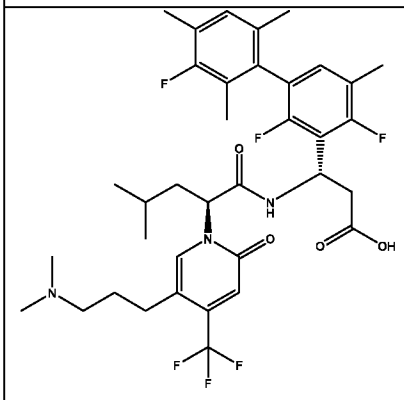
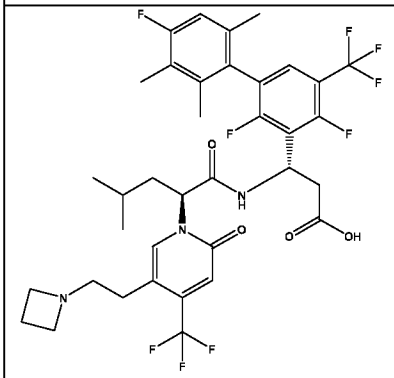
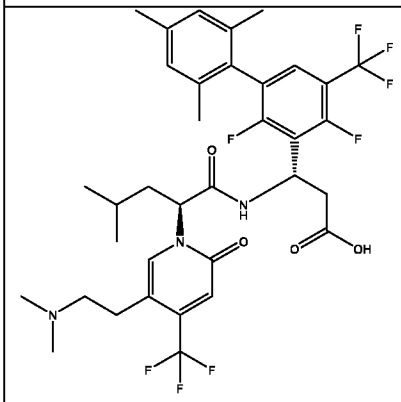
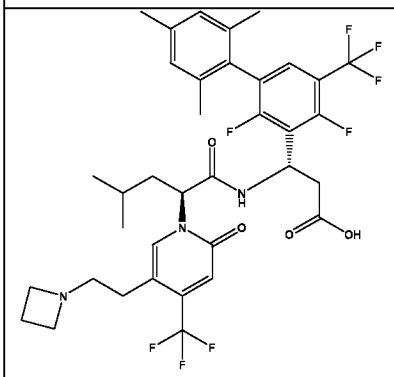
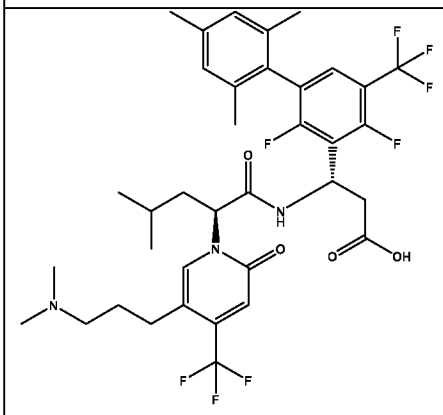
Соединение	Пример	Анализ FP (Пример5)	Анализ LB (Пример 6)	Анализ CA (Пример 7)
	3-32 (AK-P2)	A	A	A
	3-18 (W-P2)	A	A	A
	3-24 (AC-P2)	A	A	A
	3-6 (I-P2)	A	A	A
	3-7 (J-P2)	A	A	A
	3-43 (AV-P2)	A	A	A
	3-42 (AU-P2)	A	A	A

Таблица 3B. Выбранные иллюстративные соединения.

Соединение	Пример	Анализ FP (Пример 5)	Анализ LB (Пример6)	Анализ CA (Пример 7)
	3-57 (HM-P2)	A	A	A
	3-52 (HH-P2)	A	A	B
	3-67 (HW-P2)	A	A	A
	3-93 (IW-P2)	A	B	B

Соединение	Пример	Анализ FP (Пример 5)	Анализ LB (Пример6)	Анализ CA (Пример 7)
	3-142 (KT-P2)	A	B	A.
	3-76 (IF-P2)	A	B	A
	3-77 (IG-P2)	A	B	A
	3-70 (HZ-P2)	A	B	B

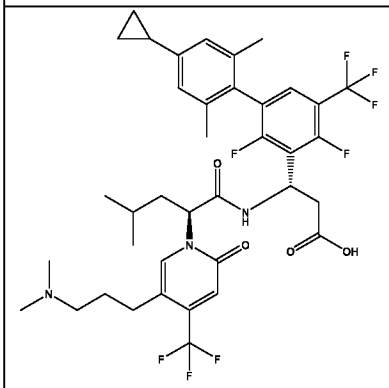
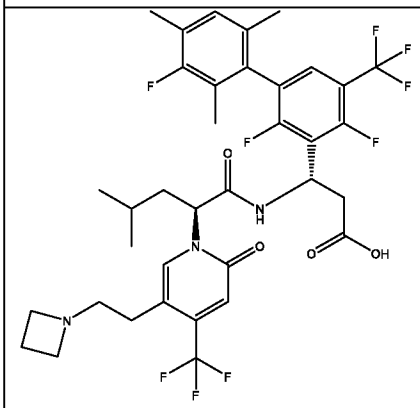
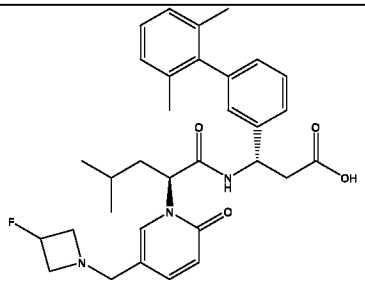
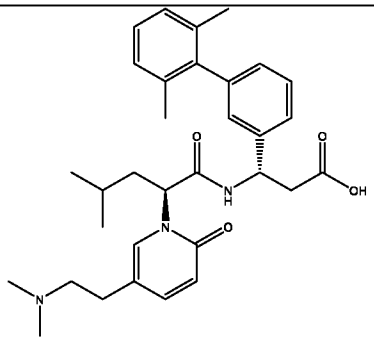
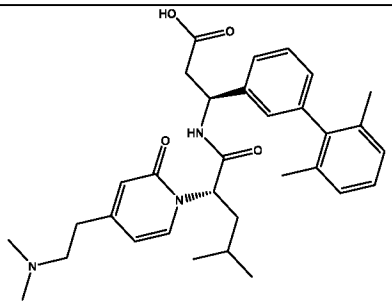
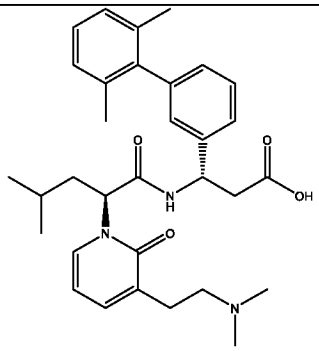
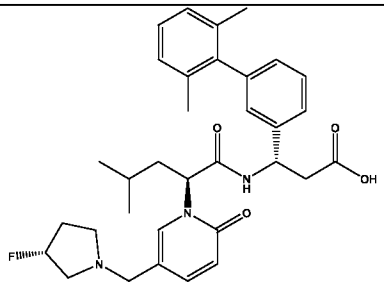
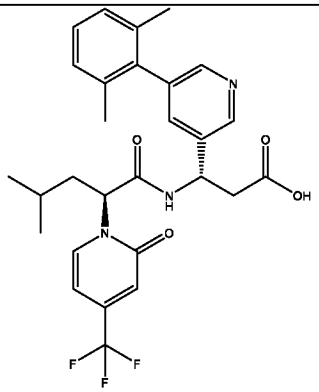
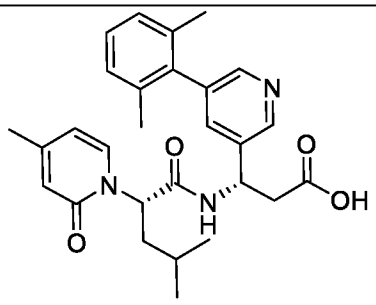
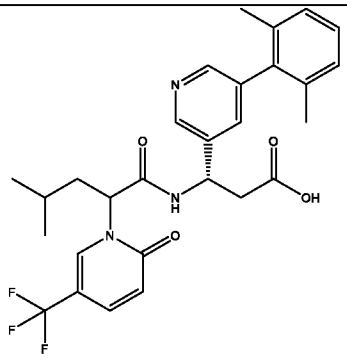
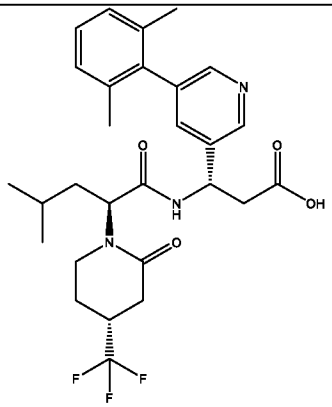
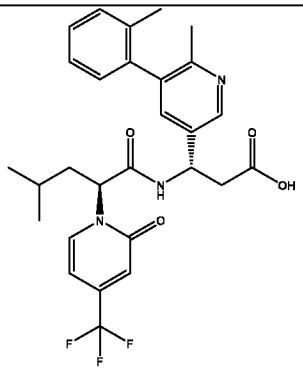
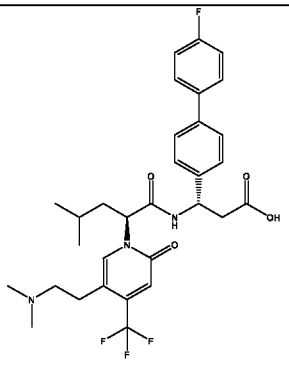
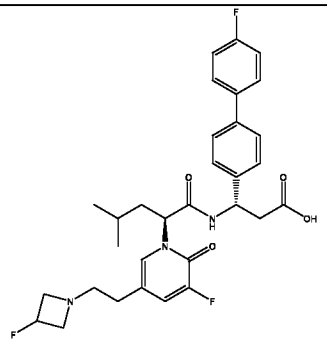
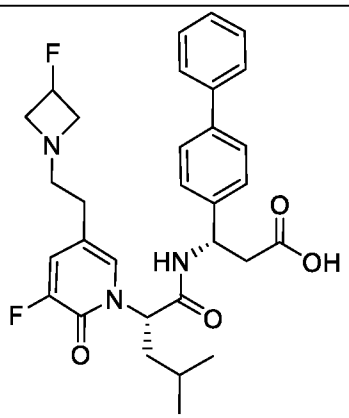
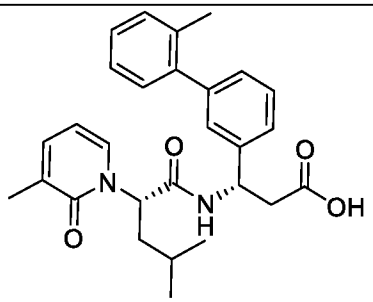
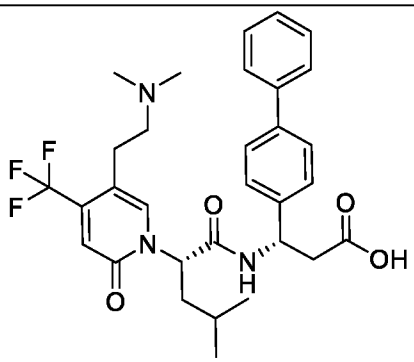
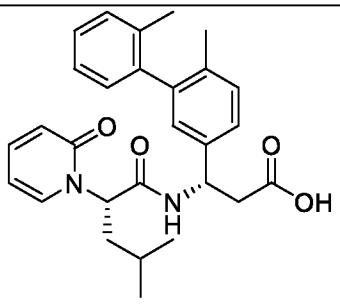
Соединение	Пример	Анализ FP (Пример 5)	Анализ LB (Пример6)	Анализ CA (Пример 7)
	3-65 (HU-P2)	A	B	B
	3-64 (HT-P2)	A	B	A

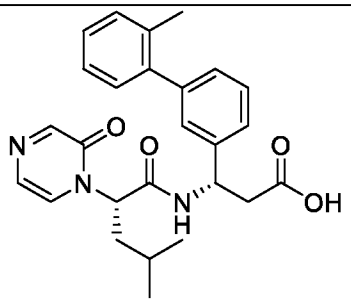
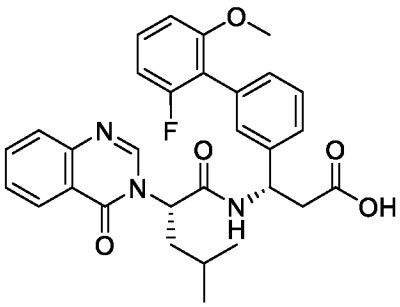
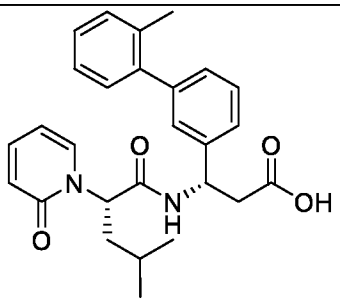
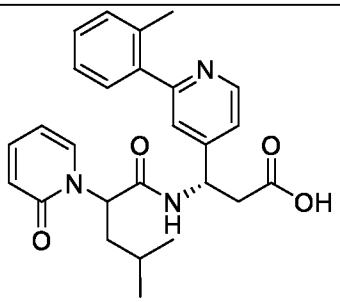
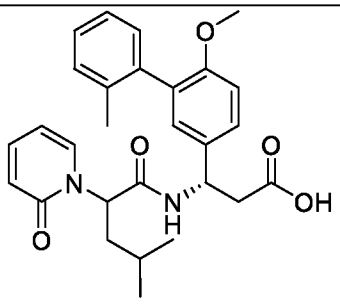
Таблица 4. Сравнительные соединения

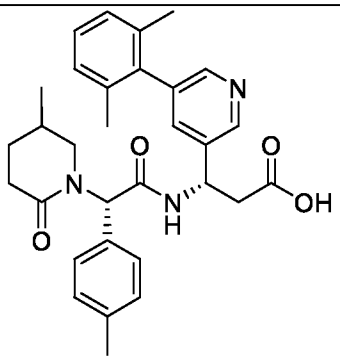
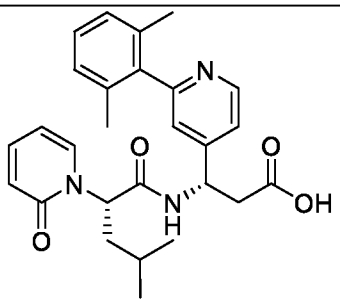
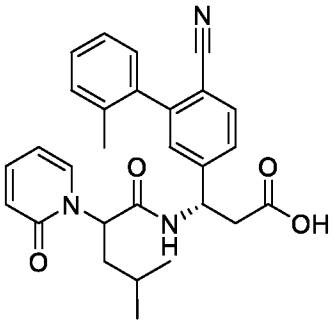
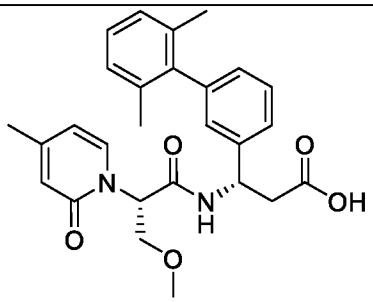
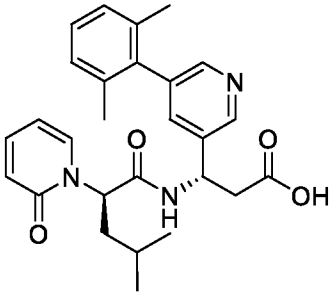
Номер	Сравнительное соединение	Анализ FP (Пример5)	Анализ LB (Пример6)	Анализ CA (Пример7)
C-1		A	A	D
C-2		A	A	B

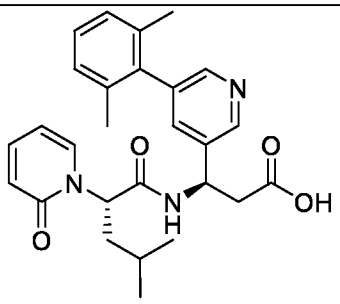
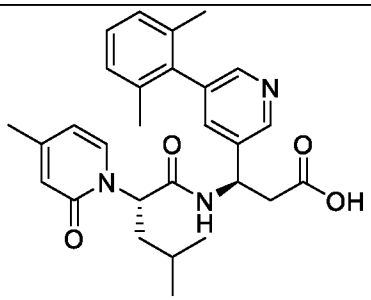
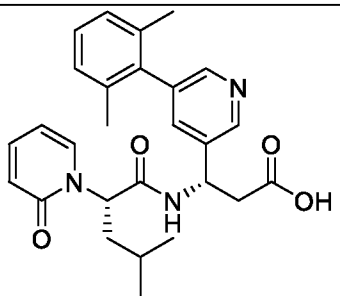
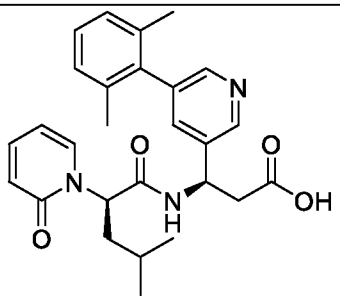
Номер	Сравнительное соединение	Анализ FP (Пример5)	Анализ LB (Пример6)	Анализ CA (Пример7)
C-3		A	A	C
C-4		A	B	E
C-5		A	A	C
C-6		A	A	C
C-7		A	A	C

Номер	Сравнительное соединение	Анализ FP (Пример5)	Анализ LB (Пример6)	Анализ CA (Пример7)
C-8		A		D
C-9		A	B	D
C-10			B	E
C-11		A	B	F

Номер	Сравнительное соединение	Анализ FP (Пример5)	Анализ LB (Пример6)	Анализ CA (Пример7)
C-12		A	B	F
C-13		A	B	F
C-14		A	B	F
C-15		B	B	F
C-16		B		F

Номер	Сравнительное соединение	Анализ FP (Пример5)	Анализ LB (Пример6)	Анализ CA (Пример7)
C-17		B		F
C-18		B		F
C-19		B		F
C-20		B		F
C-21		B		F

Номер	Сравнительное соединение	Анализ FP (Пример5)	Анализ LB (Пример6)	Анализ CA (Пример7)
C-22		A	B	F
C-23		B		F
C-24		A		F
C-25		B	B	F
C-26		B		

Номер	Сравнительное соединение	Анализ FP (Пример5)	Анализ LB (Пример6)	Анализ CA (Пример7)
C-27		C		
C-28		B	B	
C-29		A		E
C-30		C		

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все патенты США и публикации патентных заявок США и согласно PCT, цитируемые в данном документе, таким образом, включены посредством ссылки.

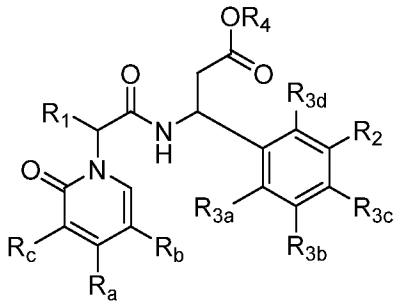
ЭКВИВАЛЕНТЫ

Специалисты в данной области техники установят или способны определить с использованием не более чем обычного эксперимента множество эквивалентов конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном

документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются следующей формулой изобретения.

Формула изобретения:

1. Соединение формулы (I):



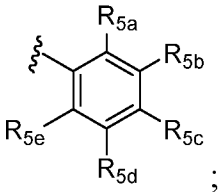
(I),

где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$ и –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y); при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой -(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного (C_1-C_6)-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

R_2 представляет собой  ;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, (C_1-C_5)-алкила, (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} и R_{3d} представляют собой H;

R_4 представляет собой H;

R_{5a} и R_{5e} независимо представляют собой метил;

R_{5b} и R_{5c} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

R_{5d} представляет собой H; и

где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

a. (S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

b. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

c. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

d. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

e. (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

f. (S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

g. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

h. (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

i. (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановой кислоты;

j. (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты; и

k. (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановой кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4,5-дифтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',6'-диметил-5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(3',4-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

5. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-3'-метокси-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

6. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой (S)-3-(5-хлор-4-фтор-2',6'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(5-(2-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксо-4-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)-3-(4-фтор-2',4',5,6'-тетраметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

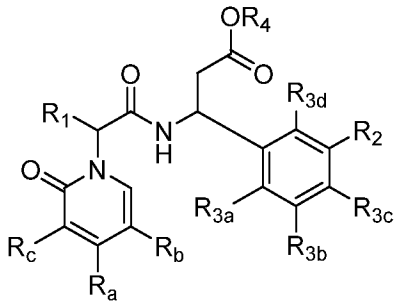
9. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4,4'-дифтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-(дифторметил)-5-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой (S)-3-((S)-2-(5-(2-(диметиламино)этил)-4-метил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-5-метилгексанамидо)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

11. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-(3-фторазетидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

12. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой (S)-3-(4-фтор-2',5,6'-триметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-((S)-2-(3-фтор-5-(2-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)этил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-4-метилпентанамидо)пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) в качестве активного фармацевтического ингредиента:



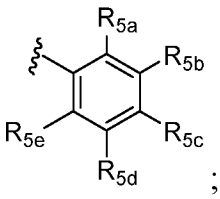
(I),

где

R_a, R_b и R_c независимо выбраны из группы, состоящей из H, Me, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$ и $-(C_1\text{-}C_5)$алкилен-N-$(R_x)(R_y)$; при условии, что по меньшей мере один из R_a, R_b и R_c представляет собой -$(C_1\text{-}C_5)$алкилен-N-$(R_x)(R_y)$;

R_x и R_y независимо выбраны из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного $(C_1\text{-}C_6)$-алкила; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_1 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил;

R_2 представляет собой  ;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного $(C_1\text{-}C_5)$-алкила, замещенного или незамещенного $(C_3\text{-}C_6)$-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -$(C_1\text{-}C_4)$-алкокси, $-OCF_3$ и замещенного или незамещенного $(C_1\text{-}C_4)$-алкилен-$(C_1\text{-}C_4)$-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} и R_{3d} представляют собой H;

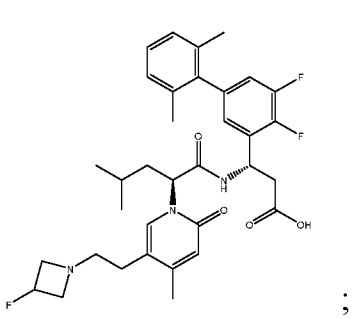
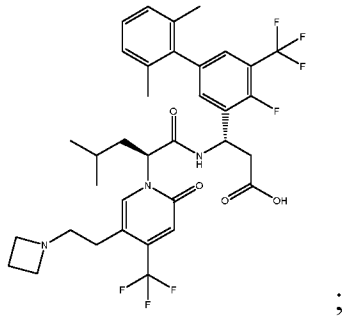
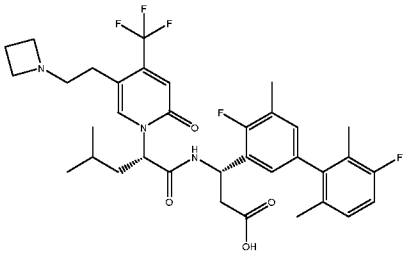
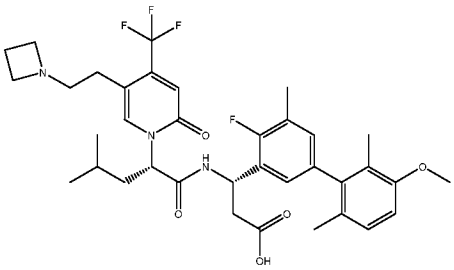
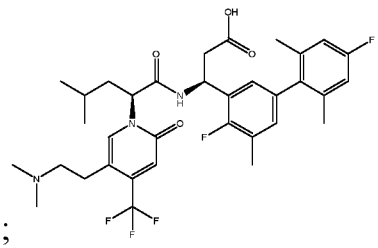
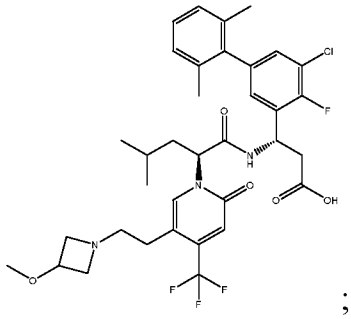
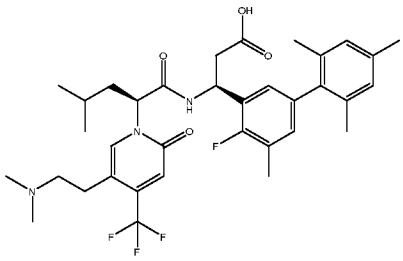
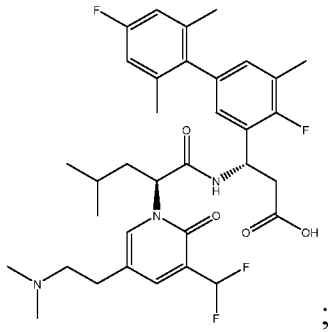
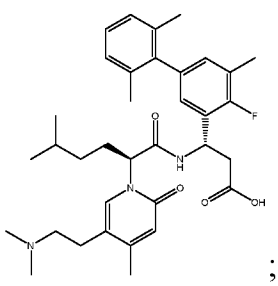
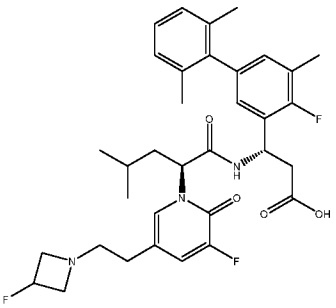
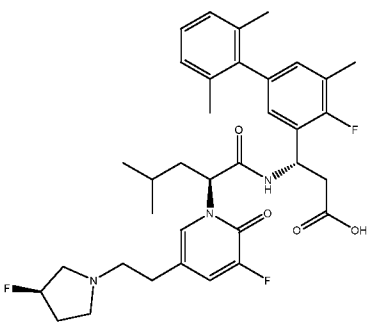
R_4 представляет собой H;

R_{5a} и R_{5e} независимо представляют собой метил;

R_{5b} и R_{5c} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

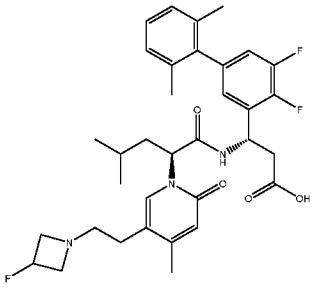
R_{5d} представляет собой H; и

где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:


;

;

;

;

;

;

;

;

;

и

,

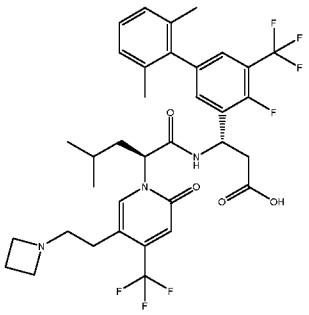
или его фармацевтически приемлемую соль.

14. Композиция по п. 13, где соединение представляет собой



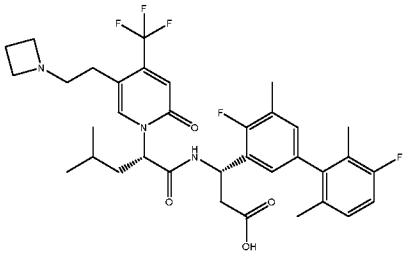
или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Композиция по п. 13, где соединение представляет собой



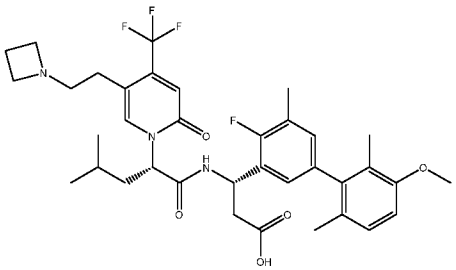
или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Композиция по п. 13, где соединение представляет собой



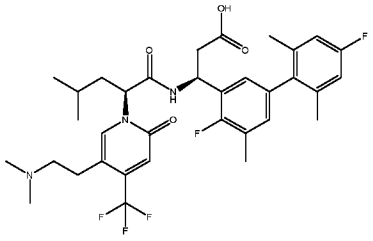
или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Композиция по п. 13, где соединение представляет собой



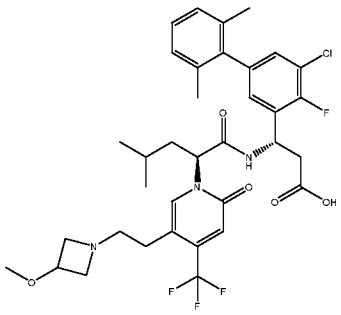
или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Композиция по п. 13, где соединение представляет собой



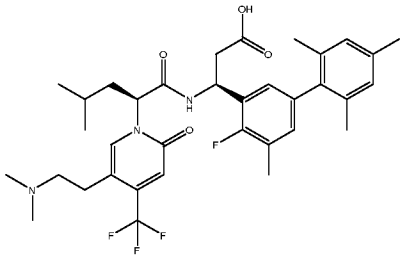
или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Композиция по п. 13, где соединение представляет собой



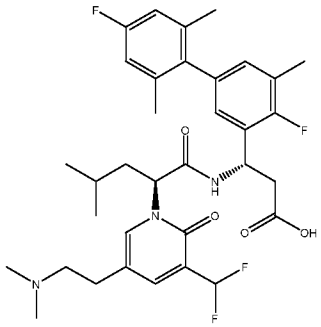
или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Композиция по п. 13, где соединение представляет собой



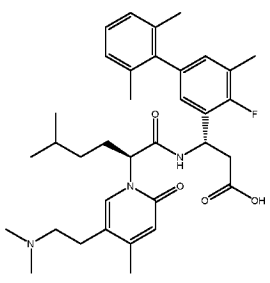
или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Композиция по п. 13, где соединение представляет собой



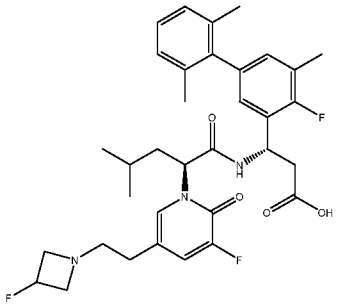
или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Композиция по п. 13, где соединение представляет собой



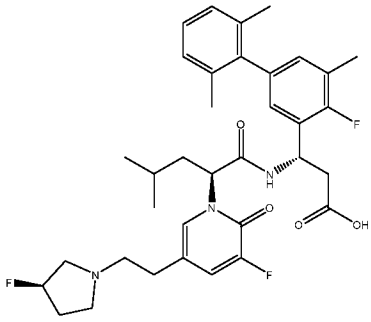
или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Композиция по п. 13, где соединение представляет собой



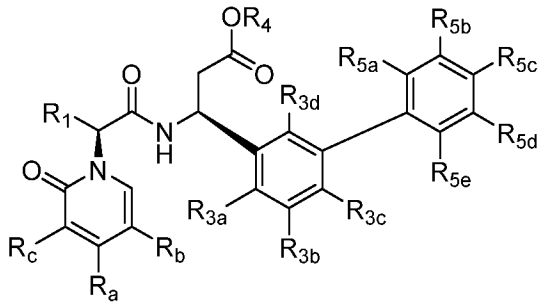
или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Композиция по п. 13, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Соединение формулы (Ia):



(Ia),

где:

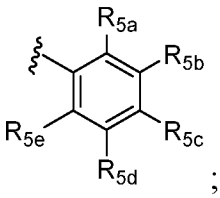
R_a представляет собой CF_3;

R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо представляют собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил; или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное кольцо;

R_c представляет собой H;

R_1 представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил;

R_2 представляет собой 

;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, -OCF_3 и замещенного или незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} представляет собой H;

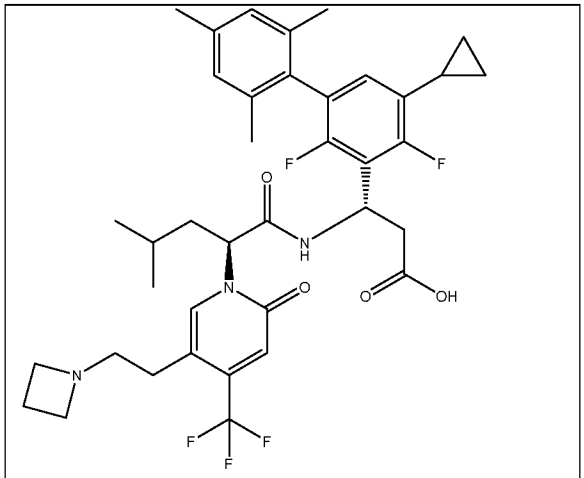
R_{3d} представляет собой галогенид-ион;

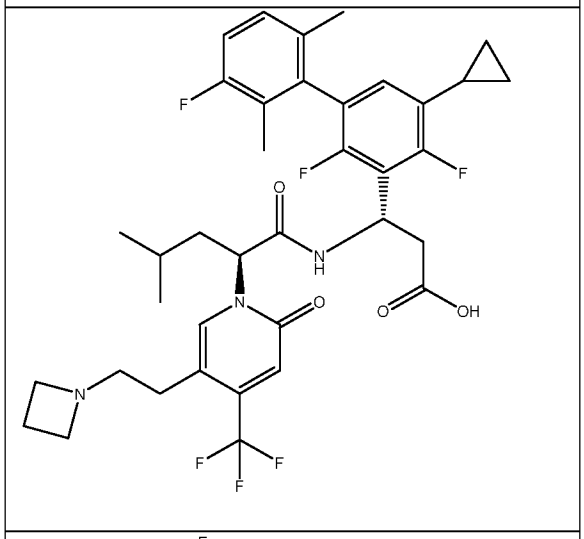
R_4 представляет собой H;

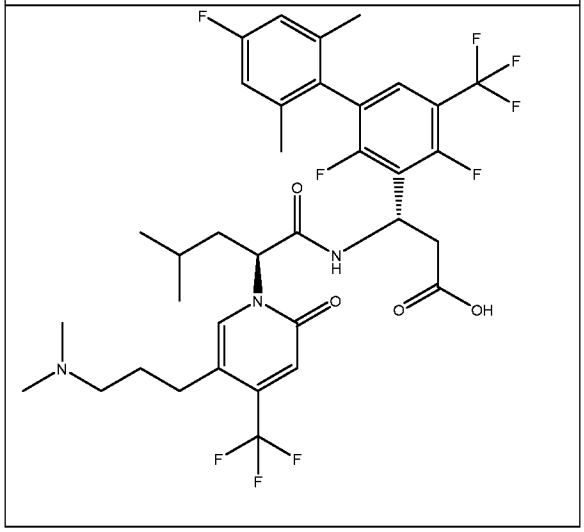
каждый из R_{5a} и R_{5e} независимо выбран из (C_1-C_5)-алкила; и

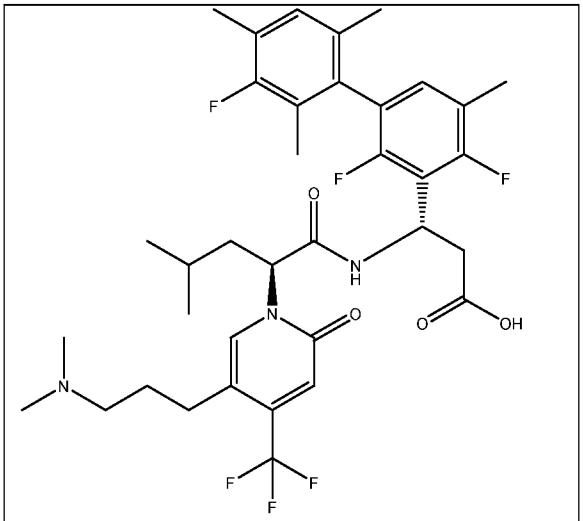
R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -CH_2CF_3, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

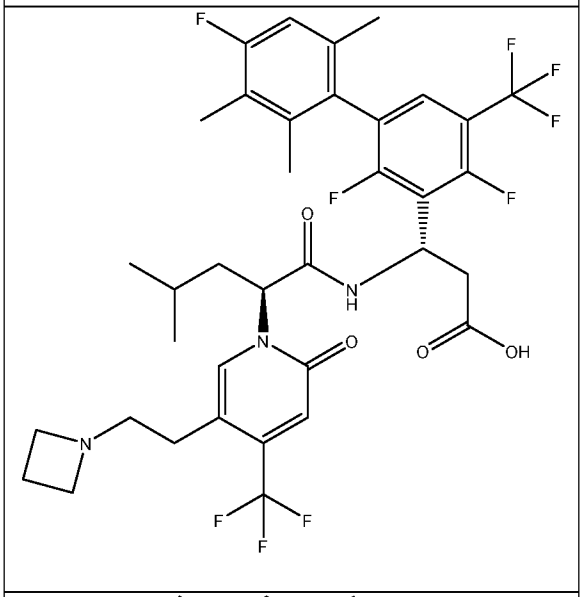
где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

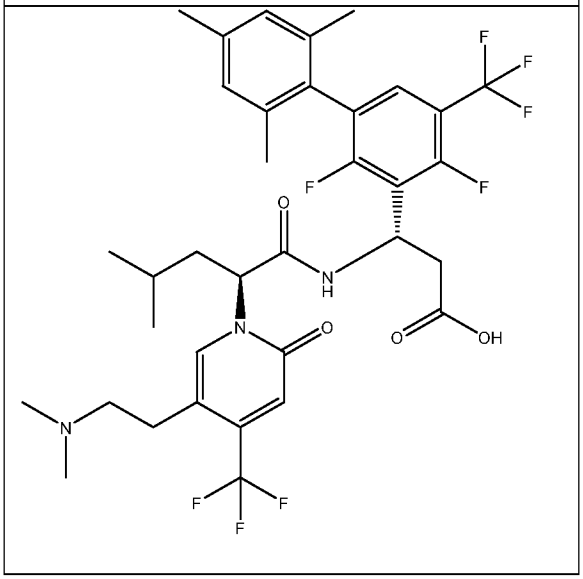


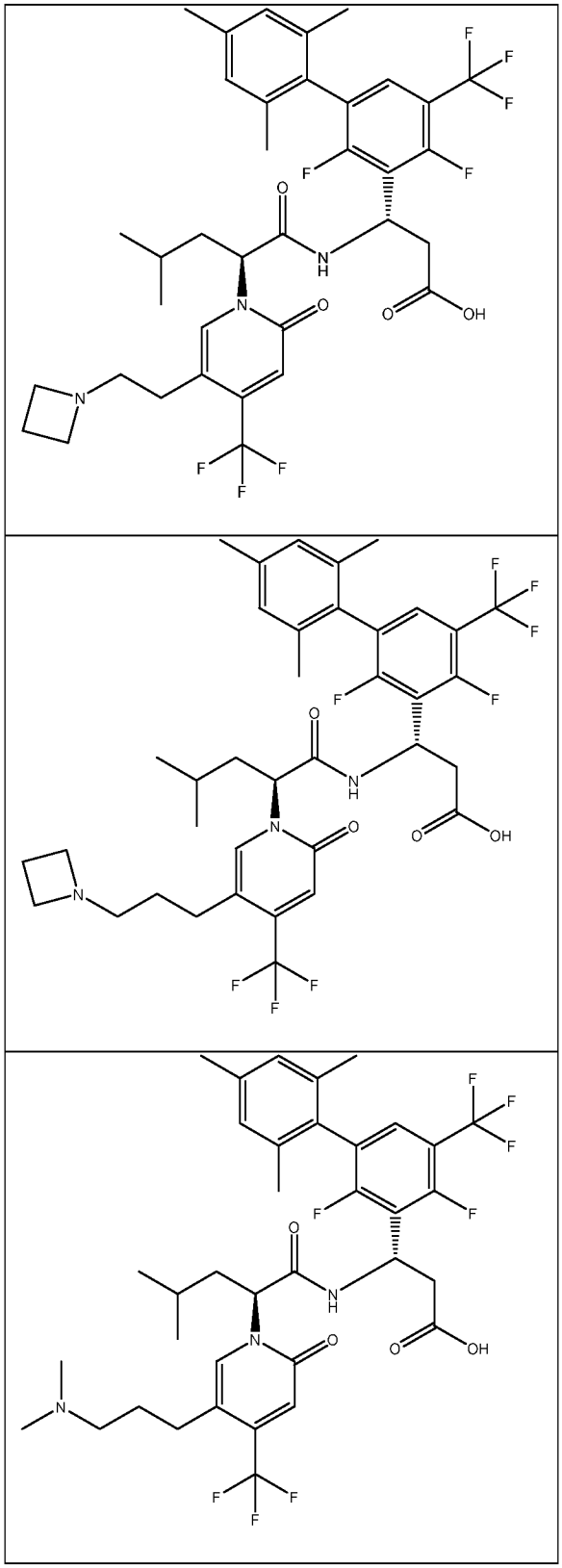


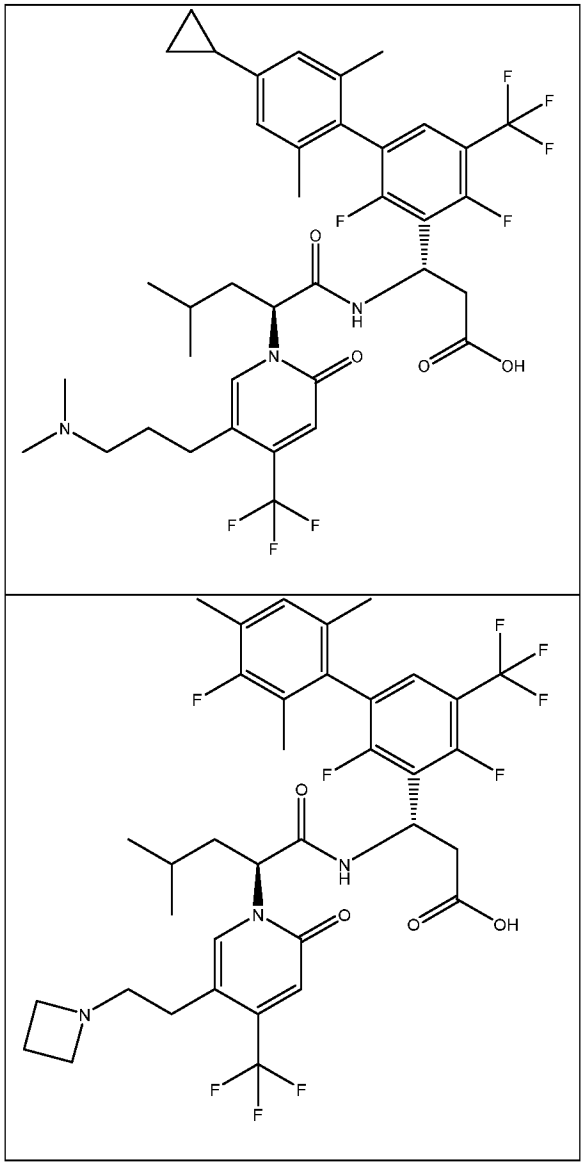




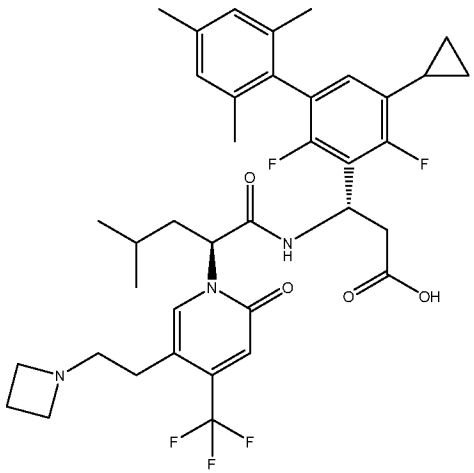






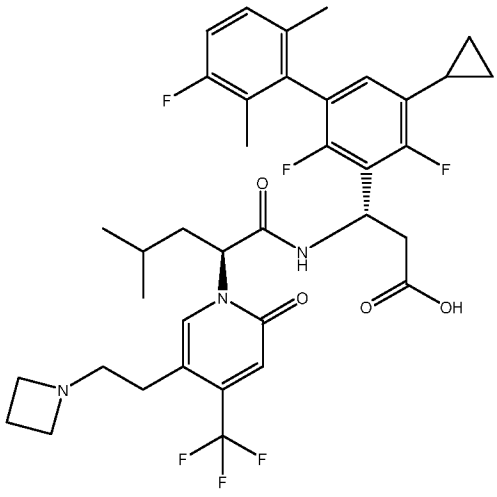


26. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



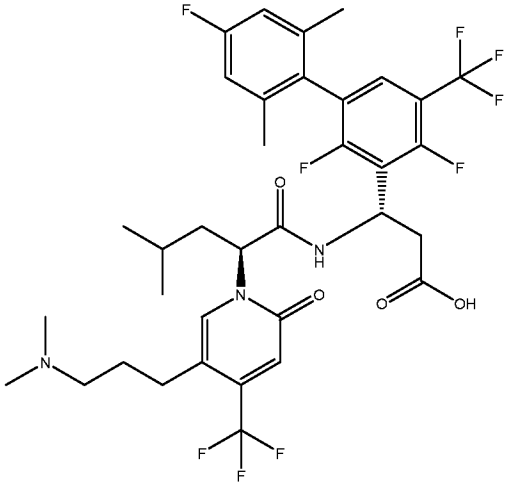
или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



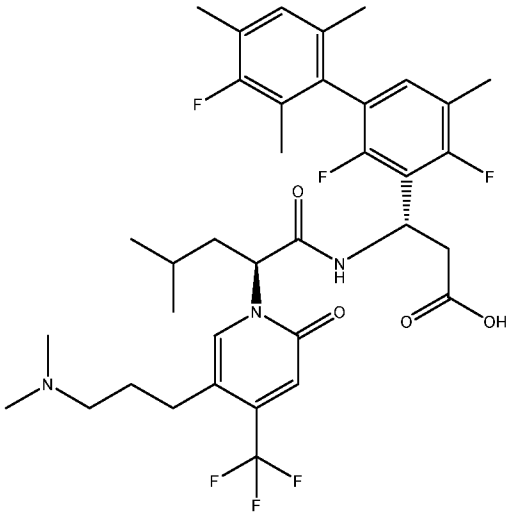
или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



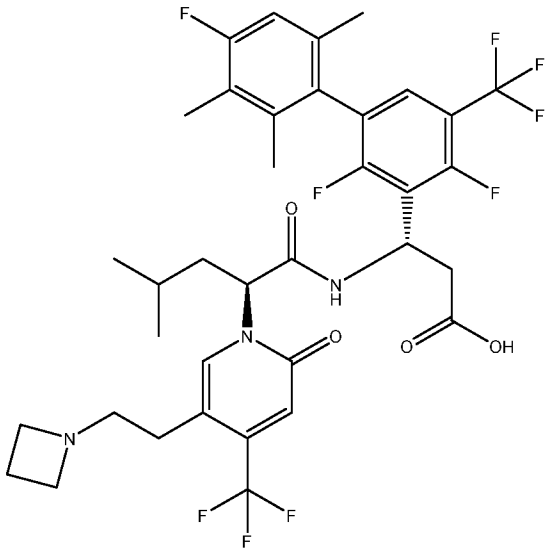
или его фармацевтически приемлемую соль.

29. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



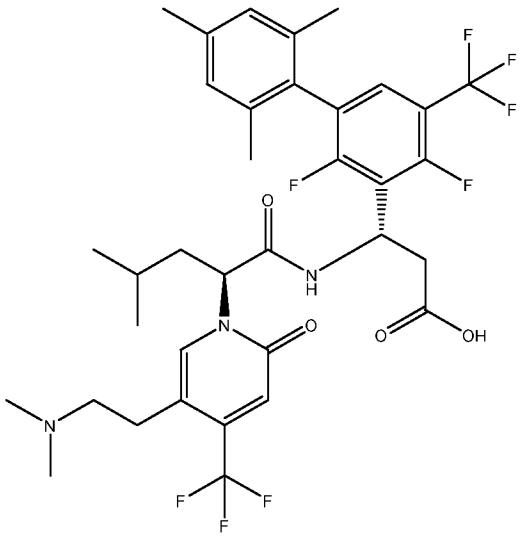
или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



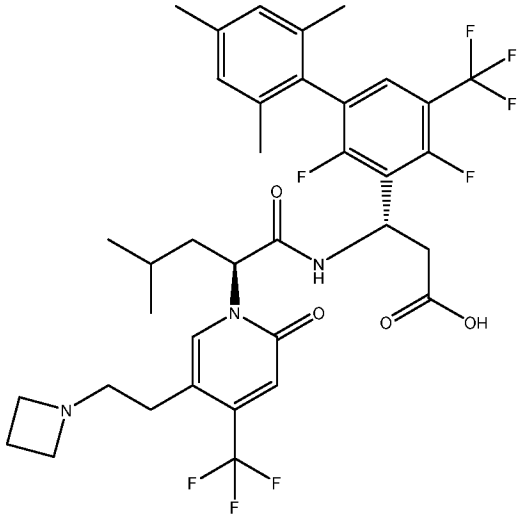
или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



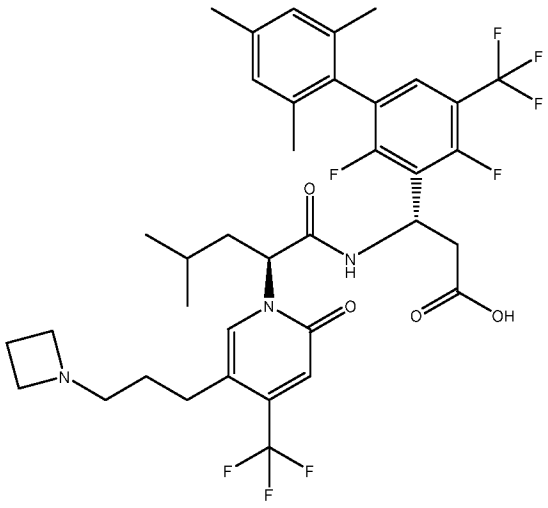
или его фармацевтически приемлемую соль.

32. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



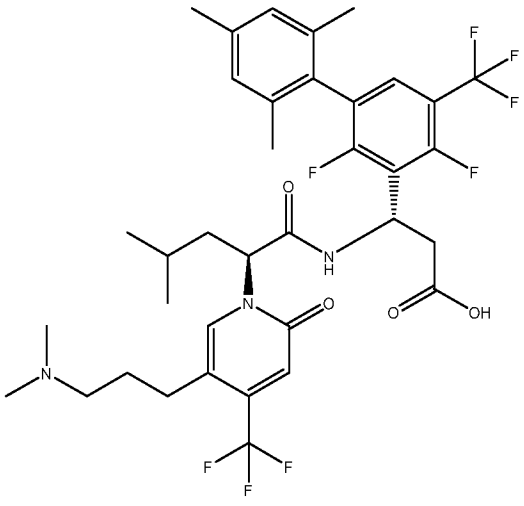
или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



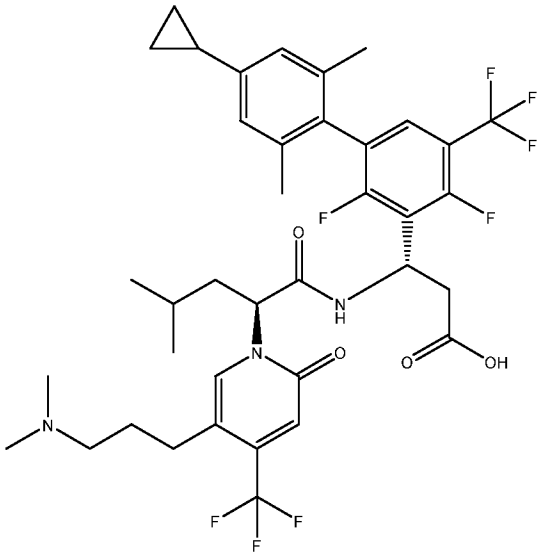
или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



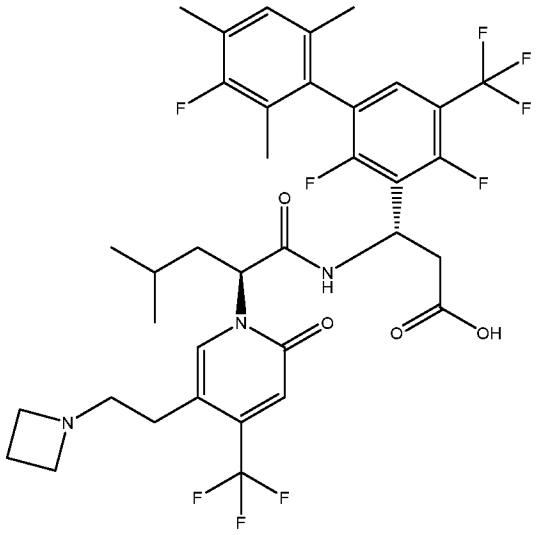
или его фармацевтически приемлемую соль.

35. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

36. Соединение по п. 25, где соединение представляет собой



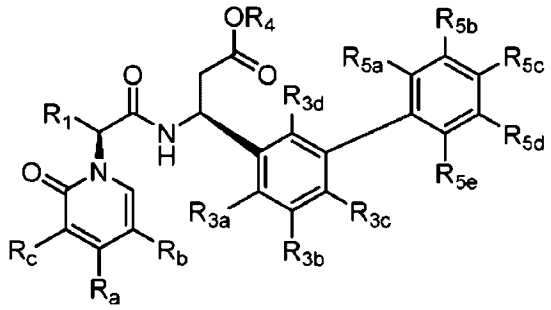
или его фармацевтически приемлемую соль.

37. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 25–36 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

(по ст. 19 PCT, не для рассмотрения)

1. Соединение формулы (Ia):



(Ia),

где

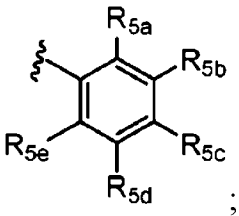
R_a представляет собой CF_3;

R_b представляет собой замещенный или незамещенный –(C_1-C_5)алкилен-N-(R_x)(R_y);

R_x и R_y независимо представляют собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил или R_x и R_y, взятые вместе с N, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное кольцо;

R_c представляет собой H;

R_1 представляет собой замещенный или незамещенный (C_1-C_6)-алкил;

R_2 представляет собой ;

R_{3a} и R_{3b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, -OH, -CN, галогенид-иона, CF3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, -(C_1-C_4)-алкокси, $-OCF_3$ и замещенного или

незамещенного (C_1-C_4)-алкилен-(C_1-C_4)-алкокси; при условии, что R_{3a} и R_{3b} одновременно не представляют собой H;

R_{3c} представляет собой H;

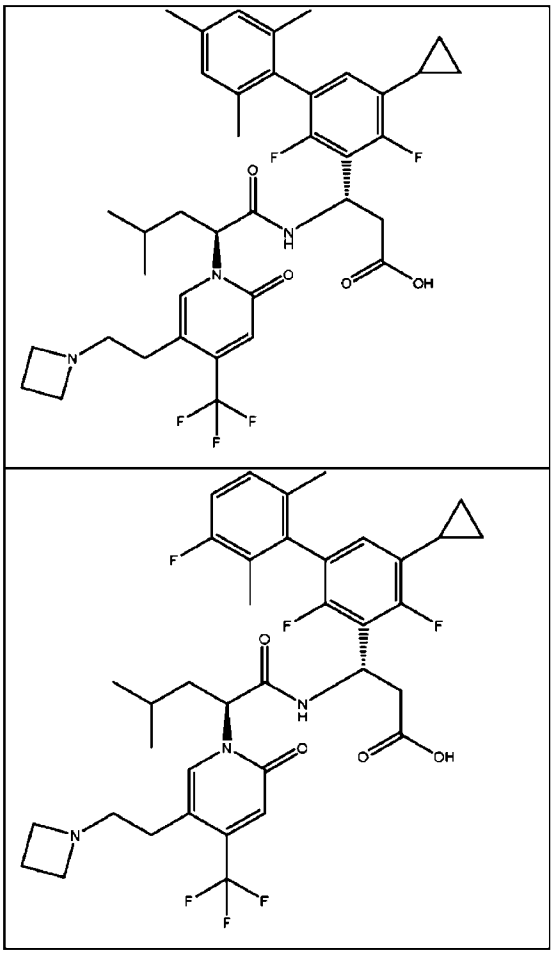
R_{3d} представляет собой галогенид-ион;

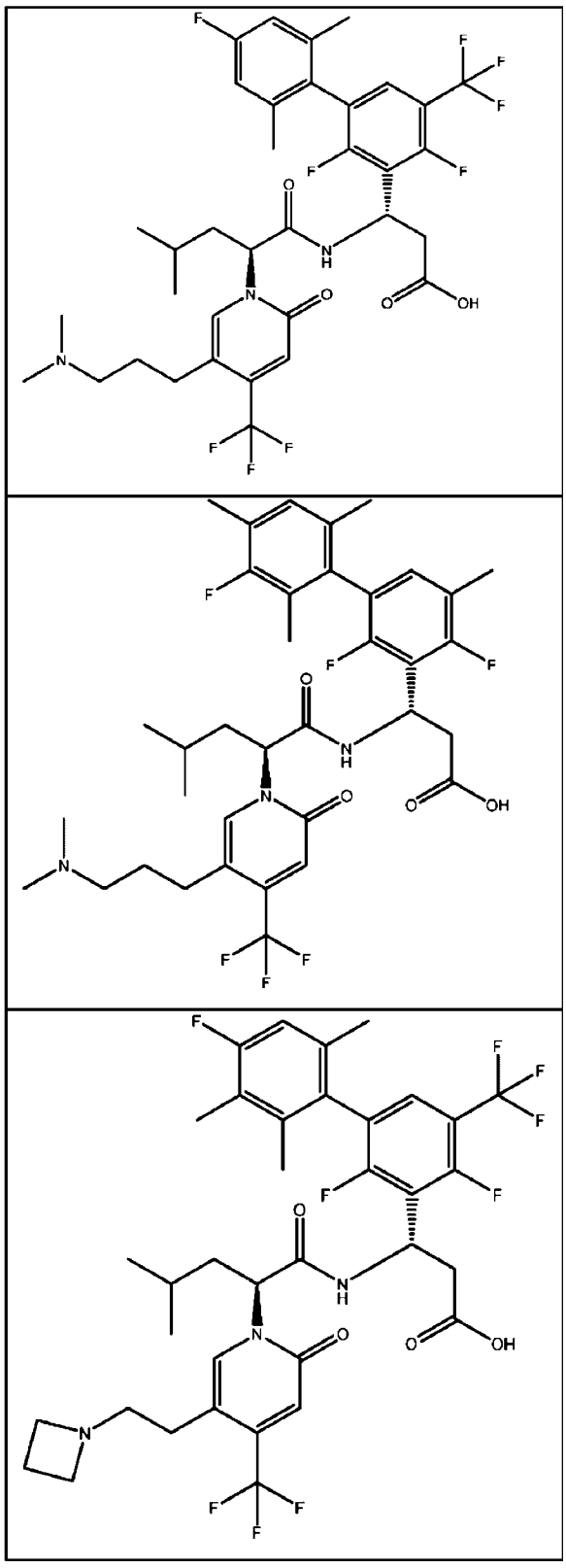
R_4 представляет собой H;

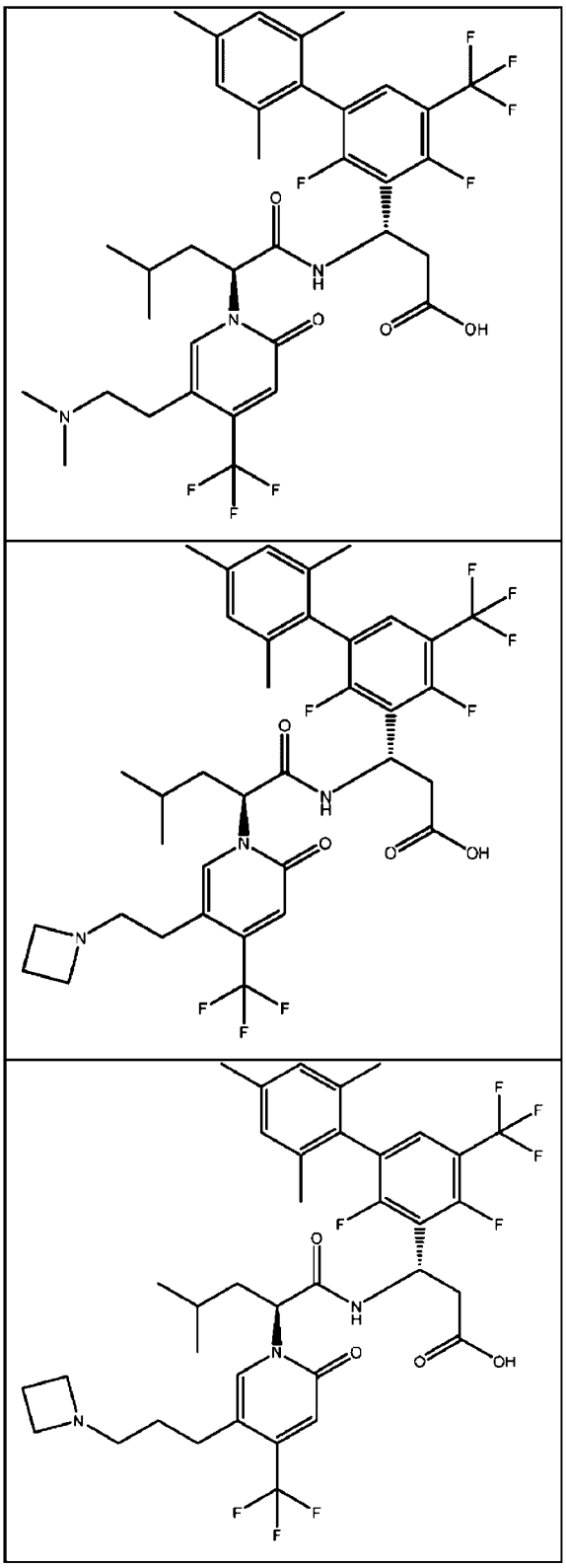
каждый из R_{5a} и R_{5e} независимо выбран из (C_1-C_5)-алкила; и

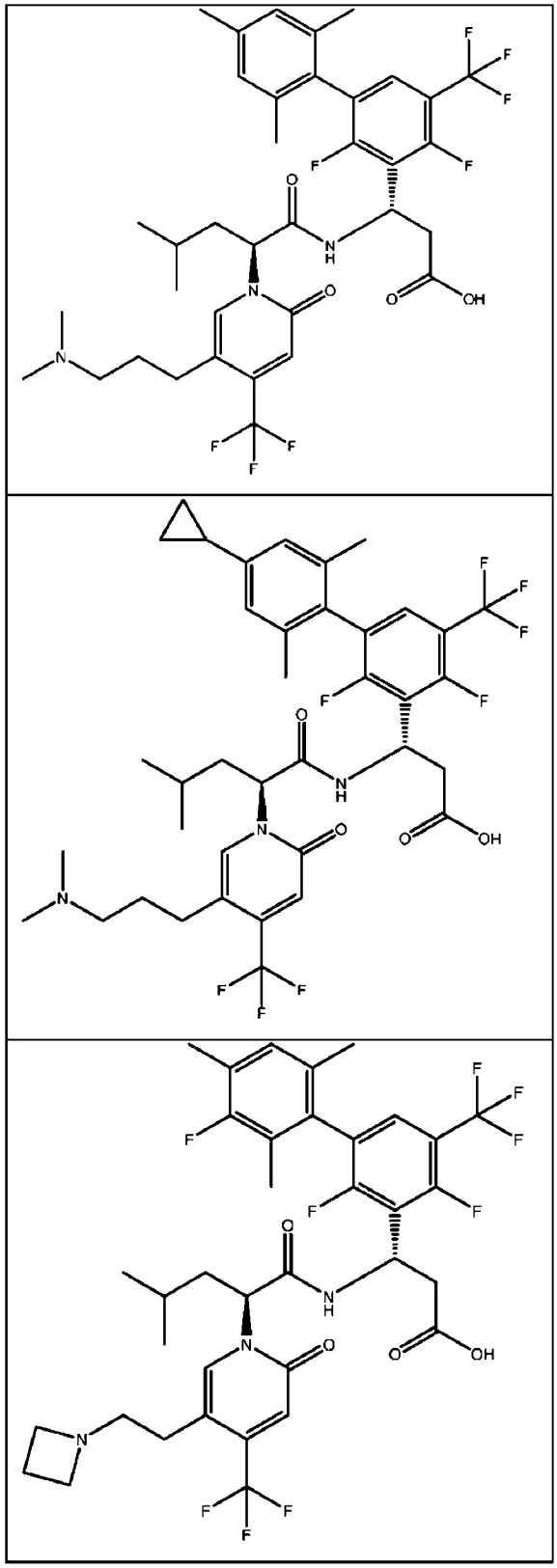
R_{5b}, R_{5c} и R_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, CN, галогенид-иона, CF_3, $C(H)F_2$, $C(F)H_2$, $-CH_2CF_3$, замещенного или незамещенного (C_1-C_5)-алкила, замещенного или незамещенного (C_3-C_6)-циклоалкила, замещенного или незамещенного 3–6-членного гетероциклоалкила, гидроксила и (C_1-C_4)-алкокси;

где соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

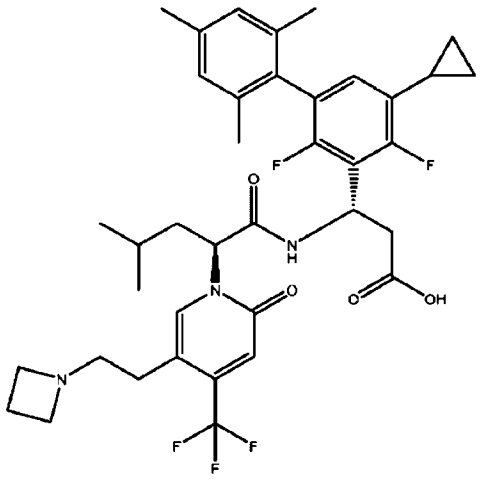






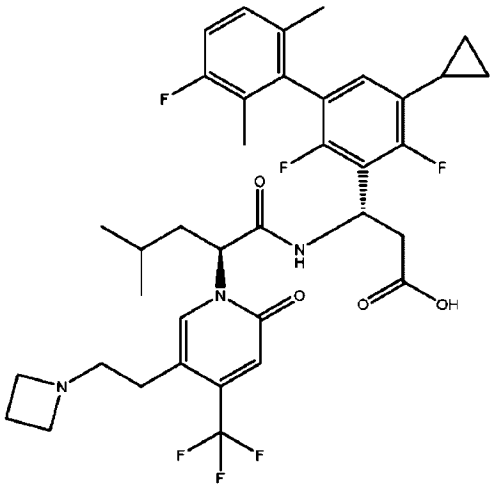


2. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



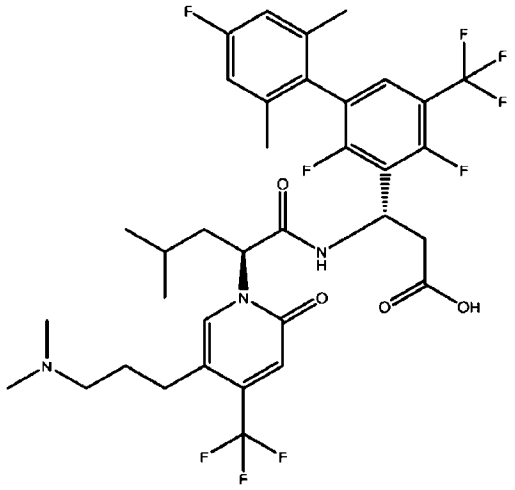
или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



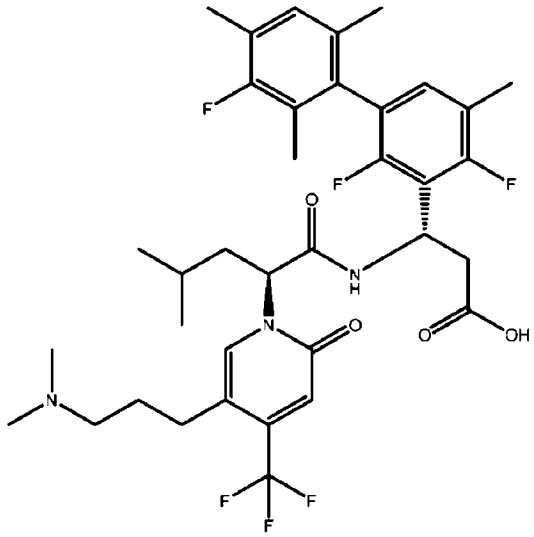
или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



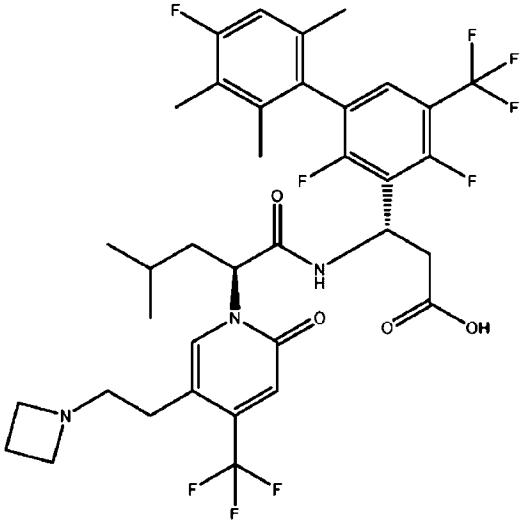
или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



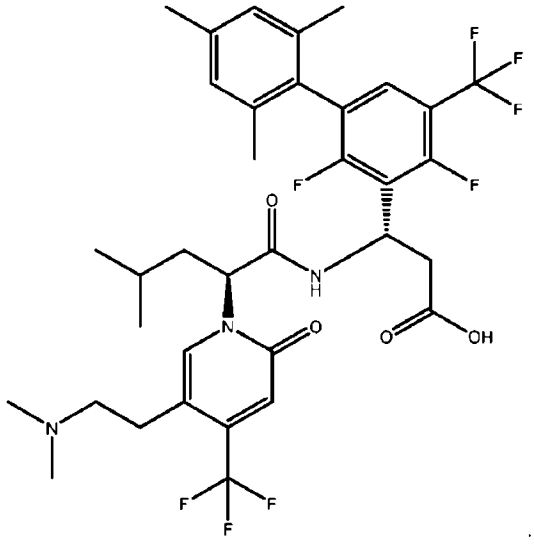
или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



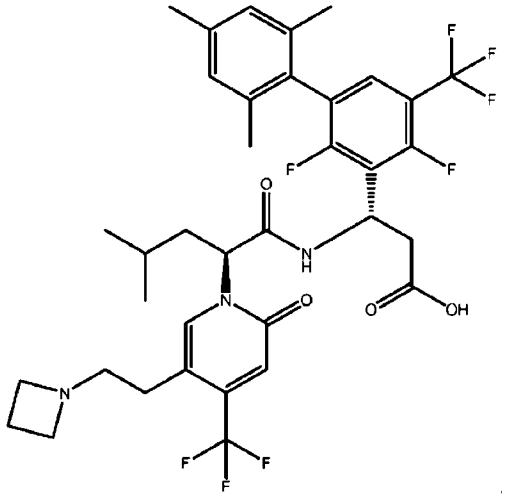
или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



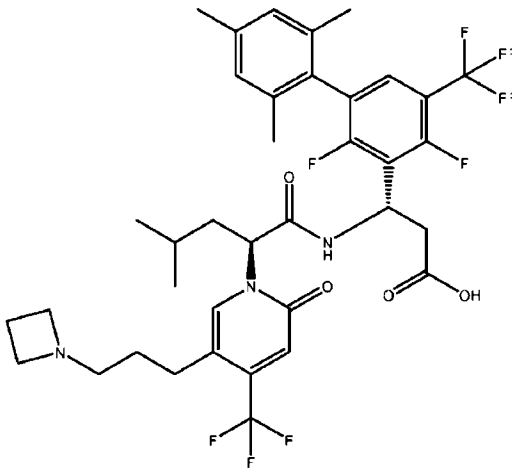
или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



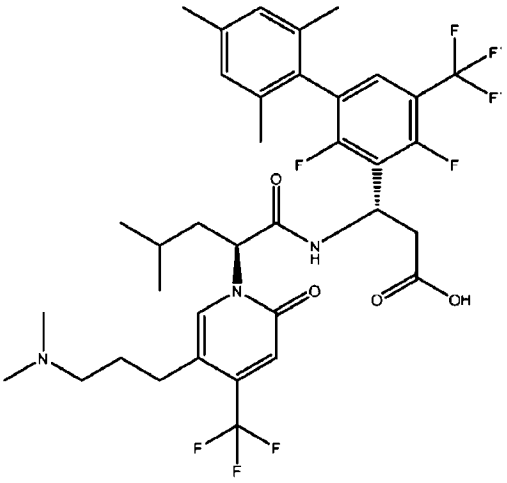
или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



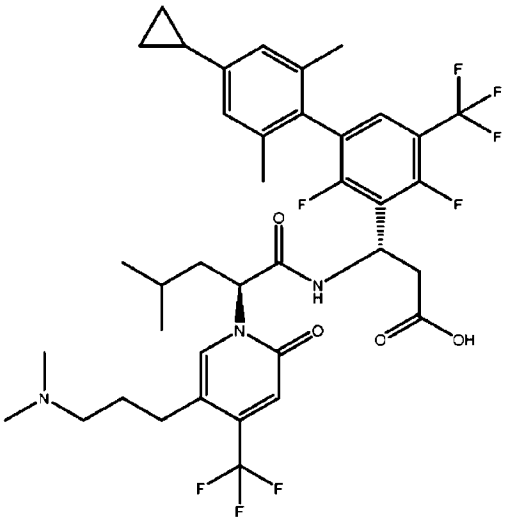
или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



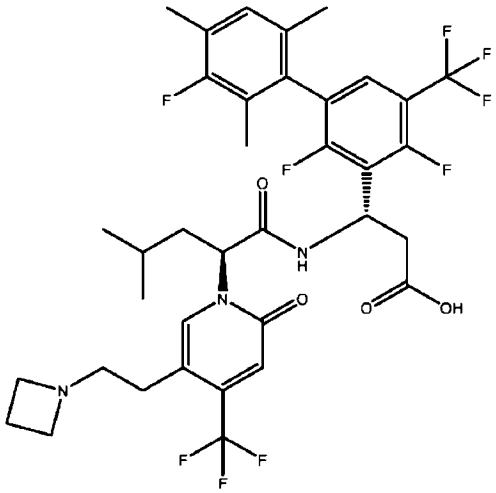
или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

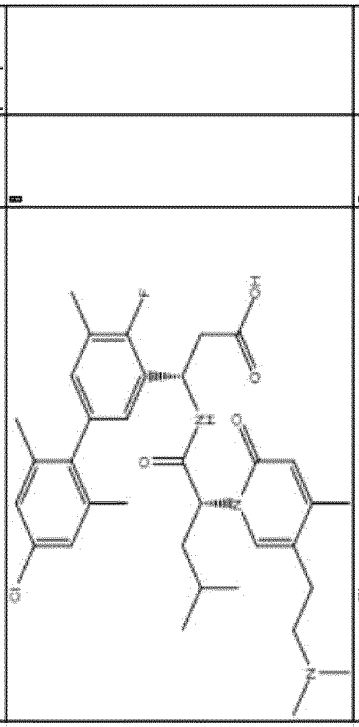
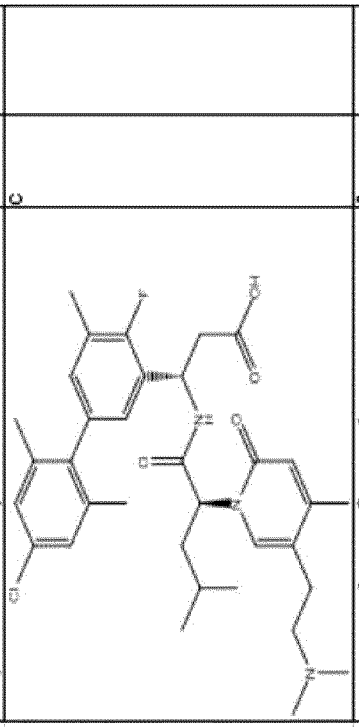
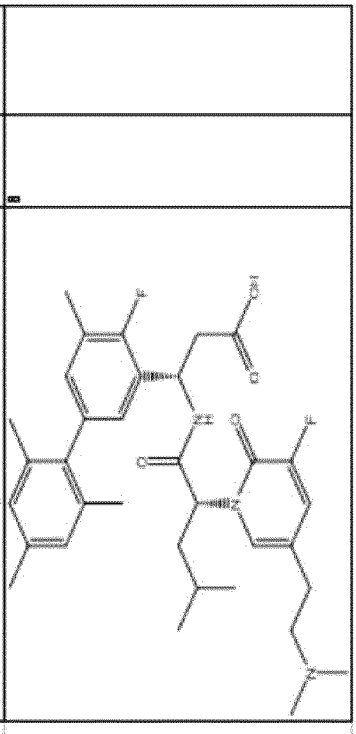
12. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой

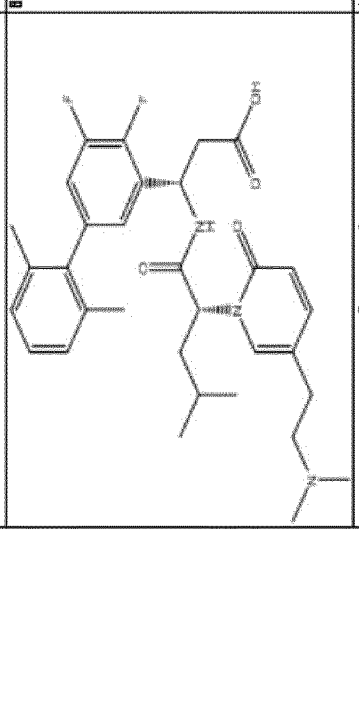
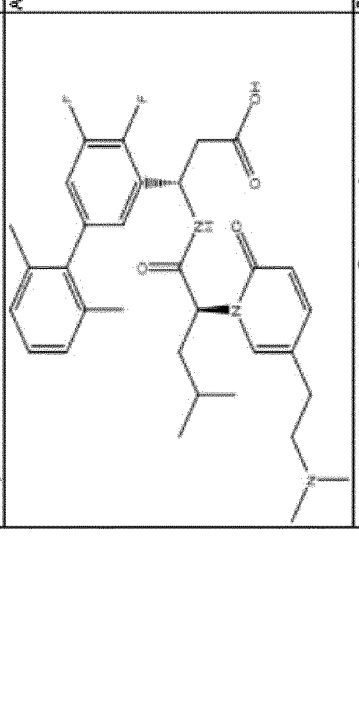
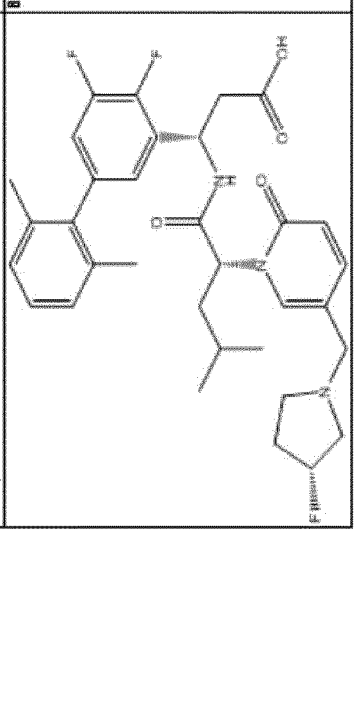


или его фармацевтически приемлемую соль.

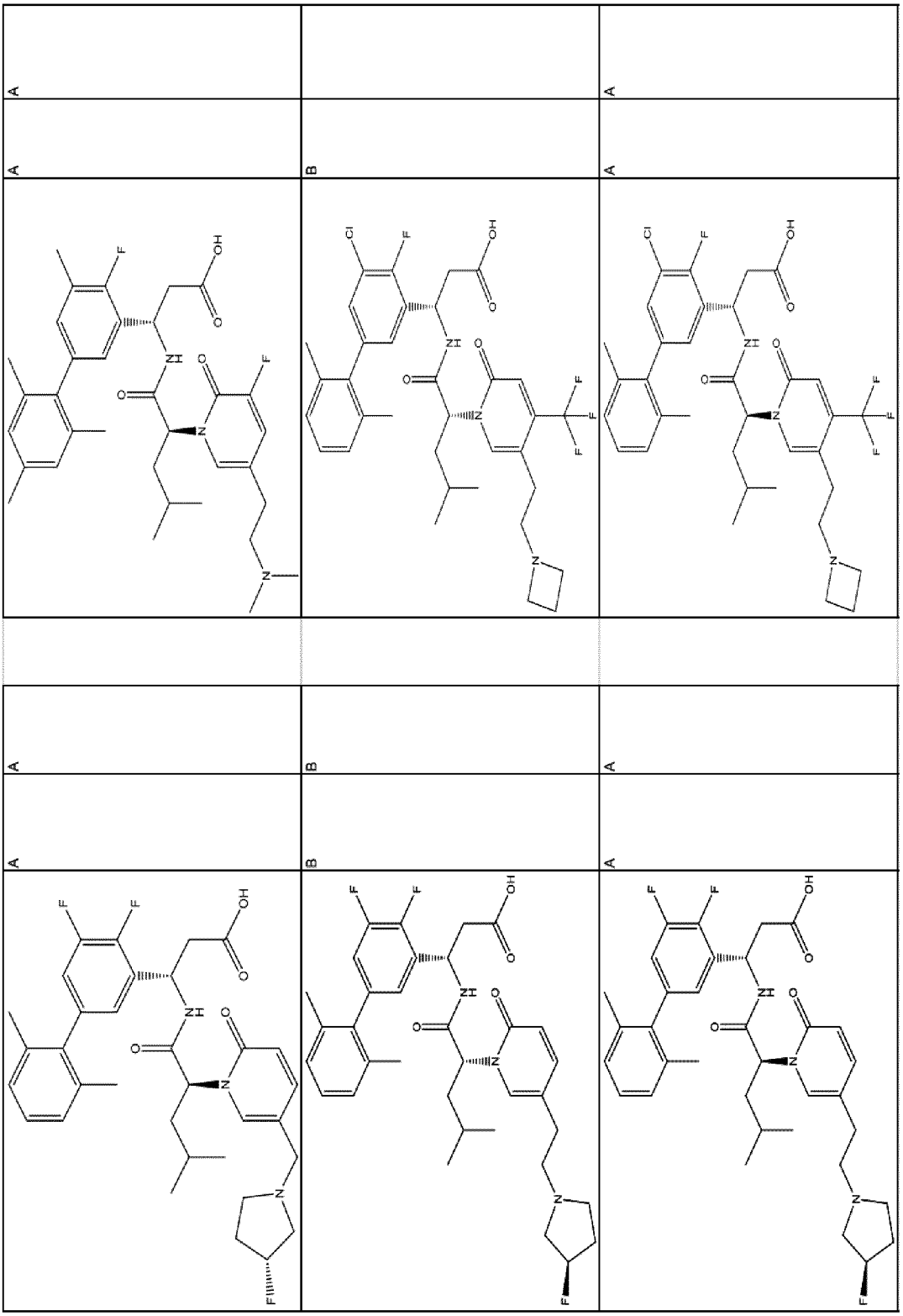
13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного фармацевтического ингредиента.

ФИГ. 1

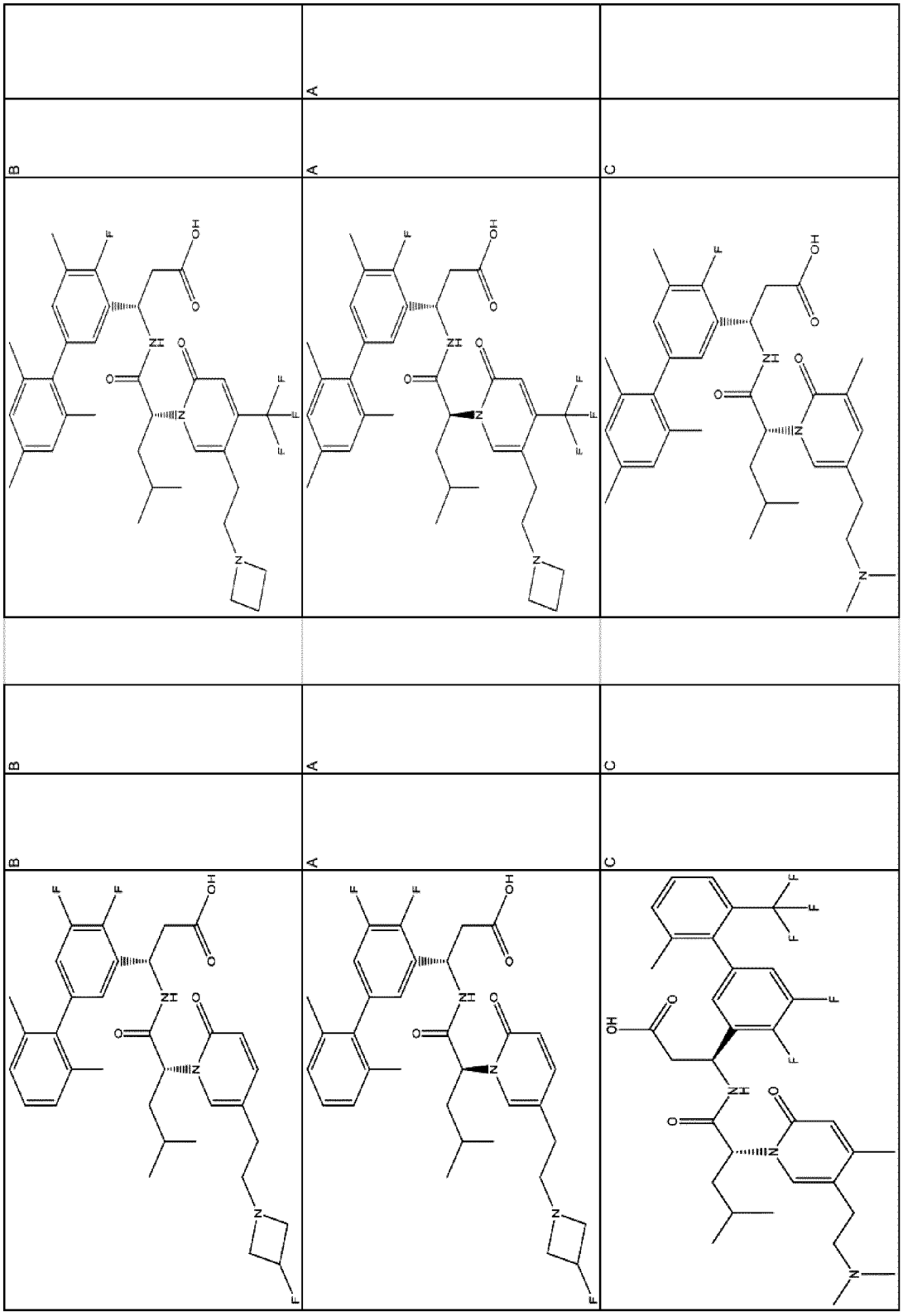
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	A
	B	B

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	A	A
	B	B

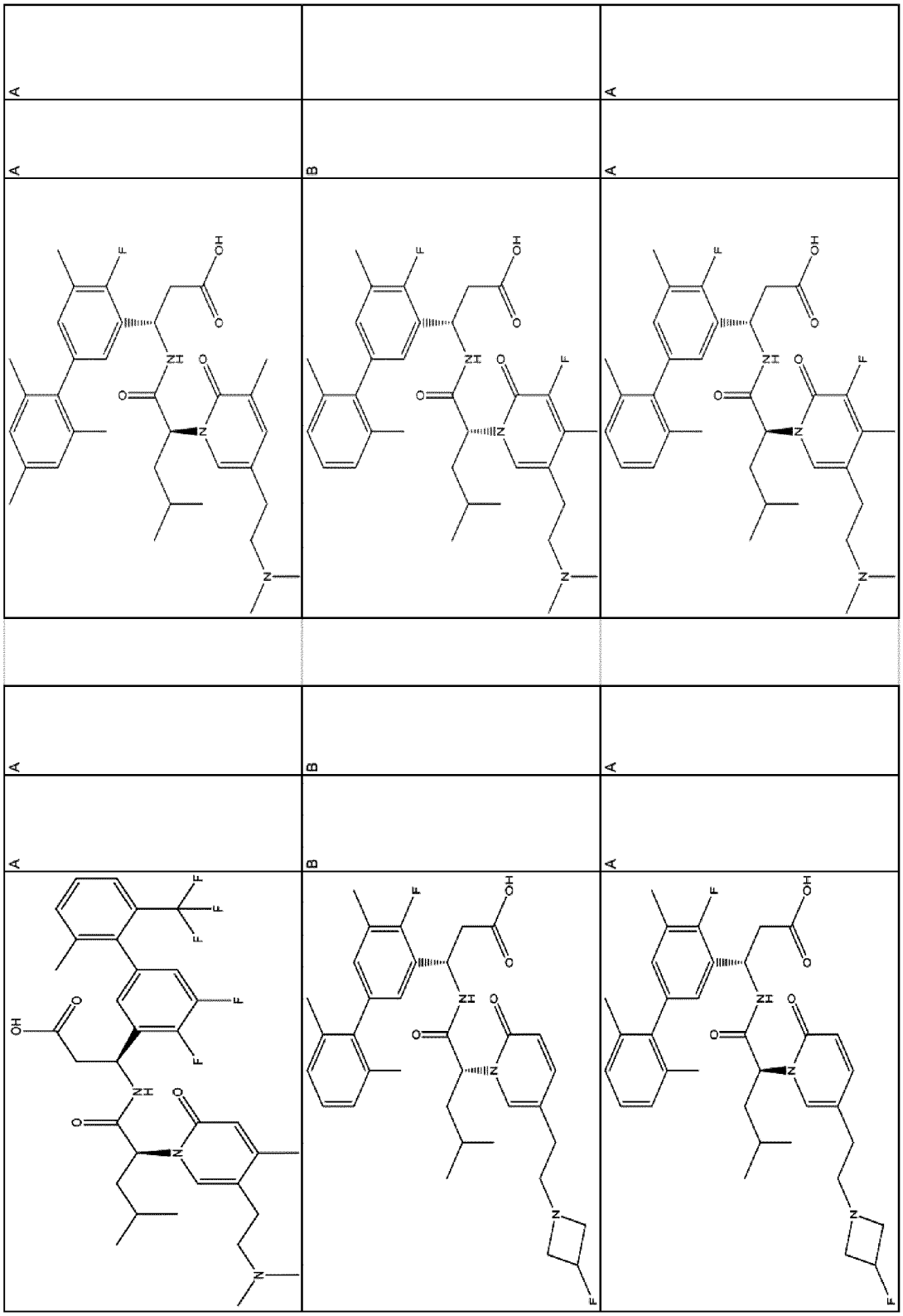
ФИГ. 1 (продолжение)



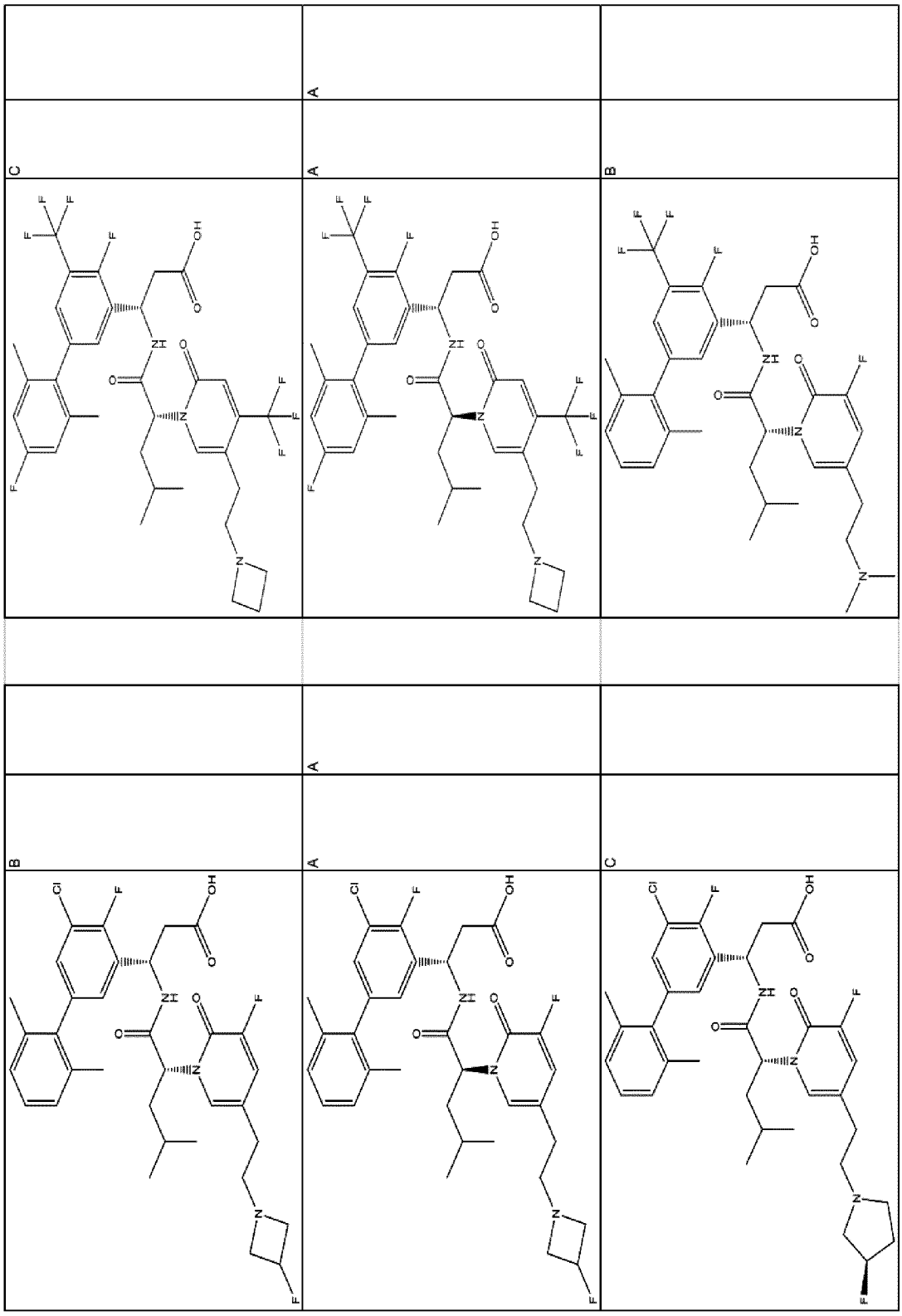
ФИГ. 1 (продолжение)



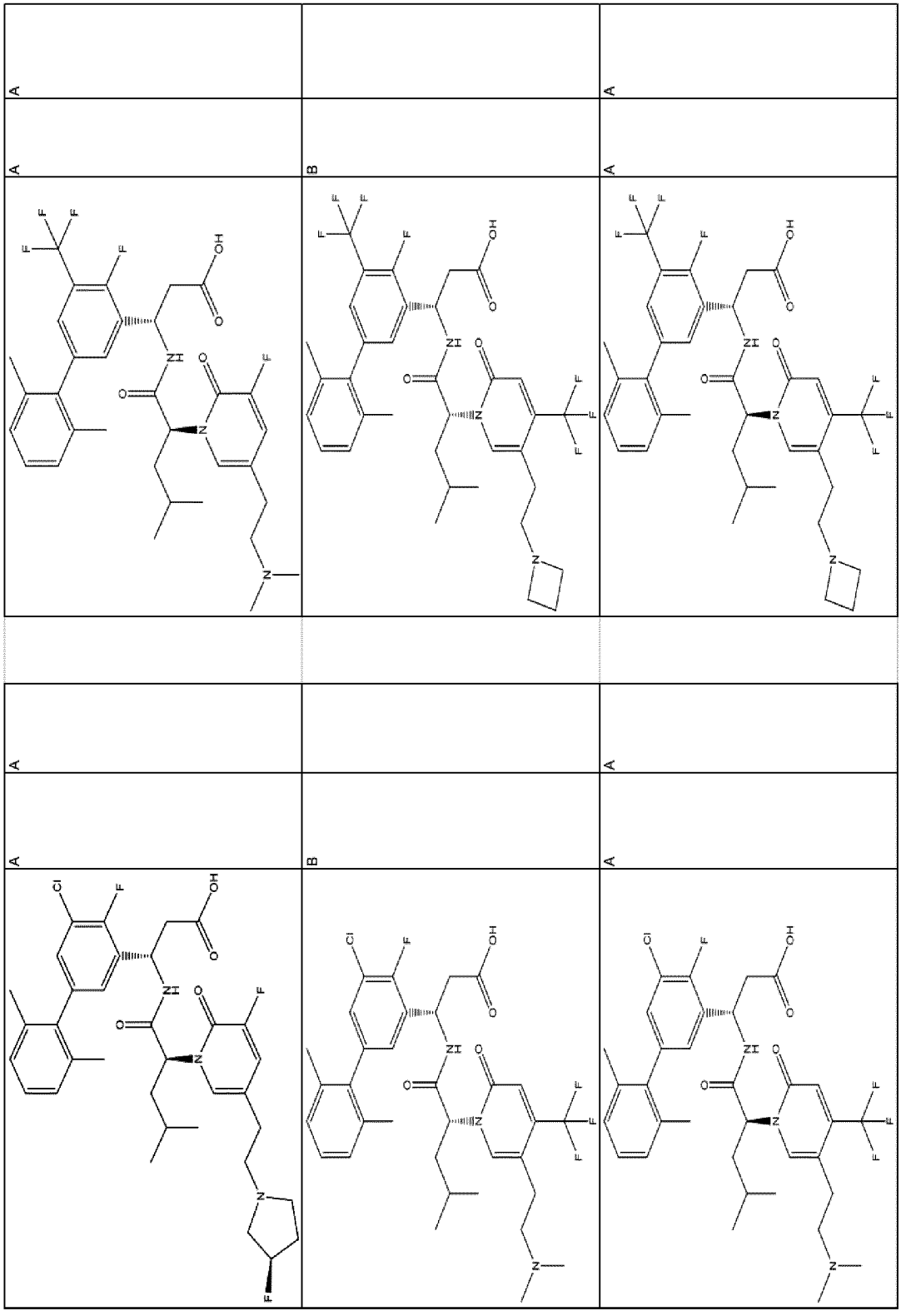
ФИГ. 1 (продолжение)



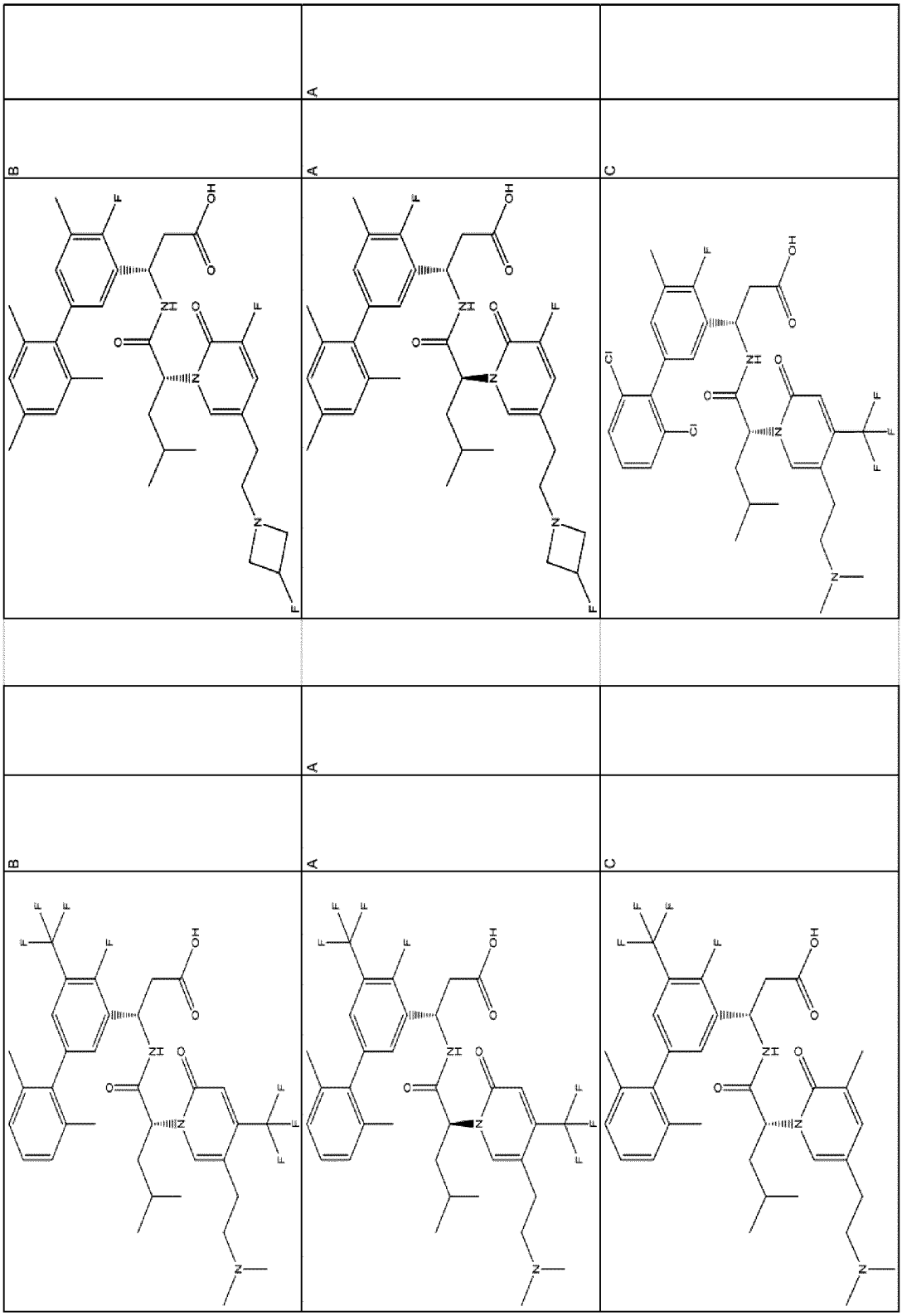
ФИГ. 1 (продолжение)



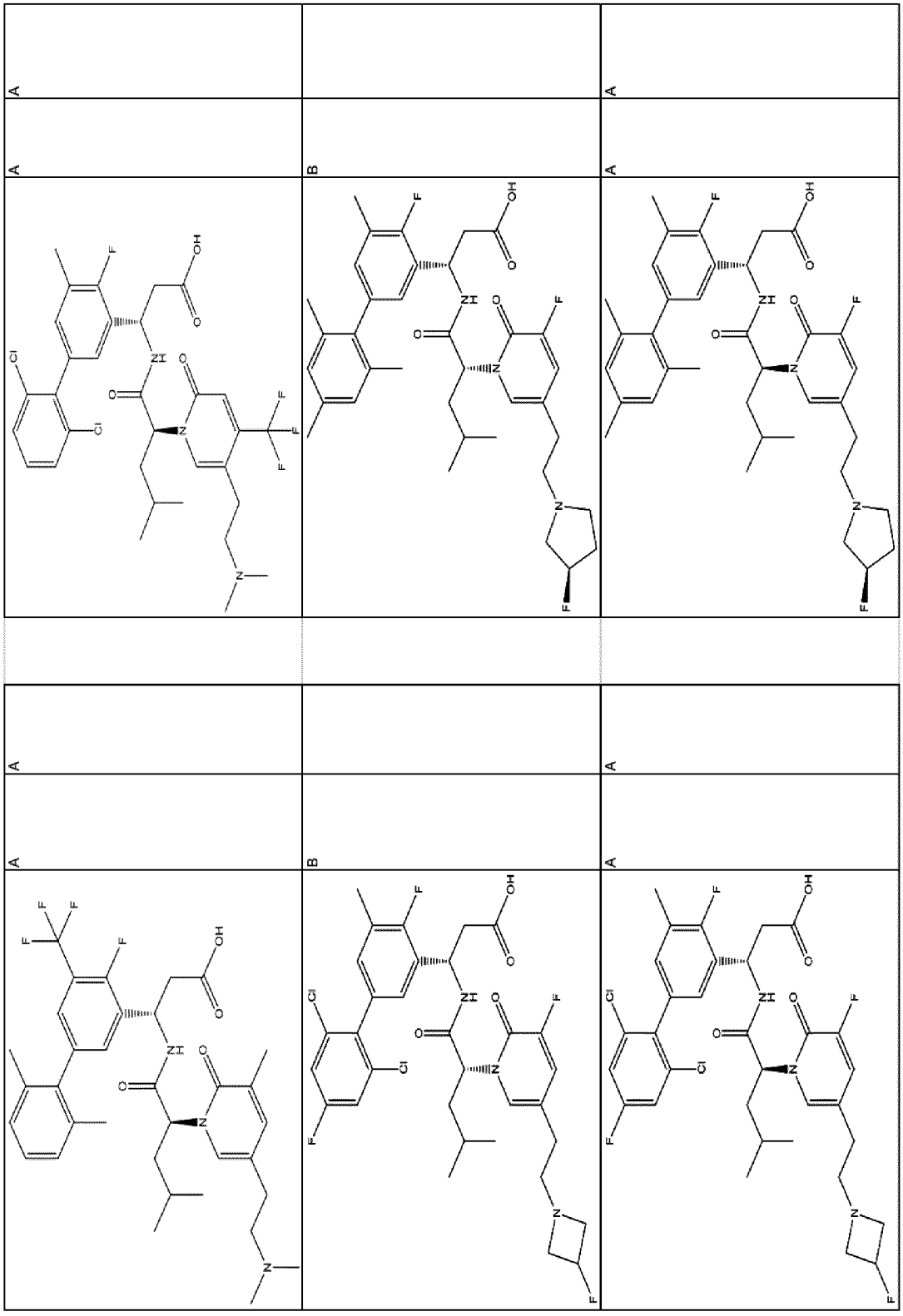
ФИГ. 1 (продолжение)



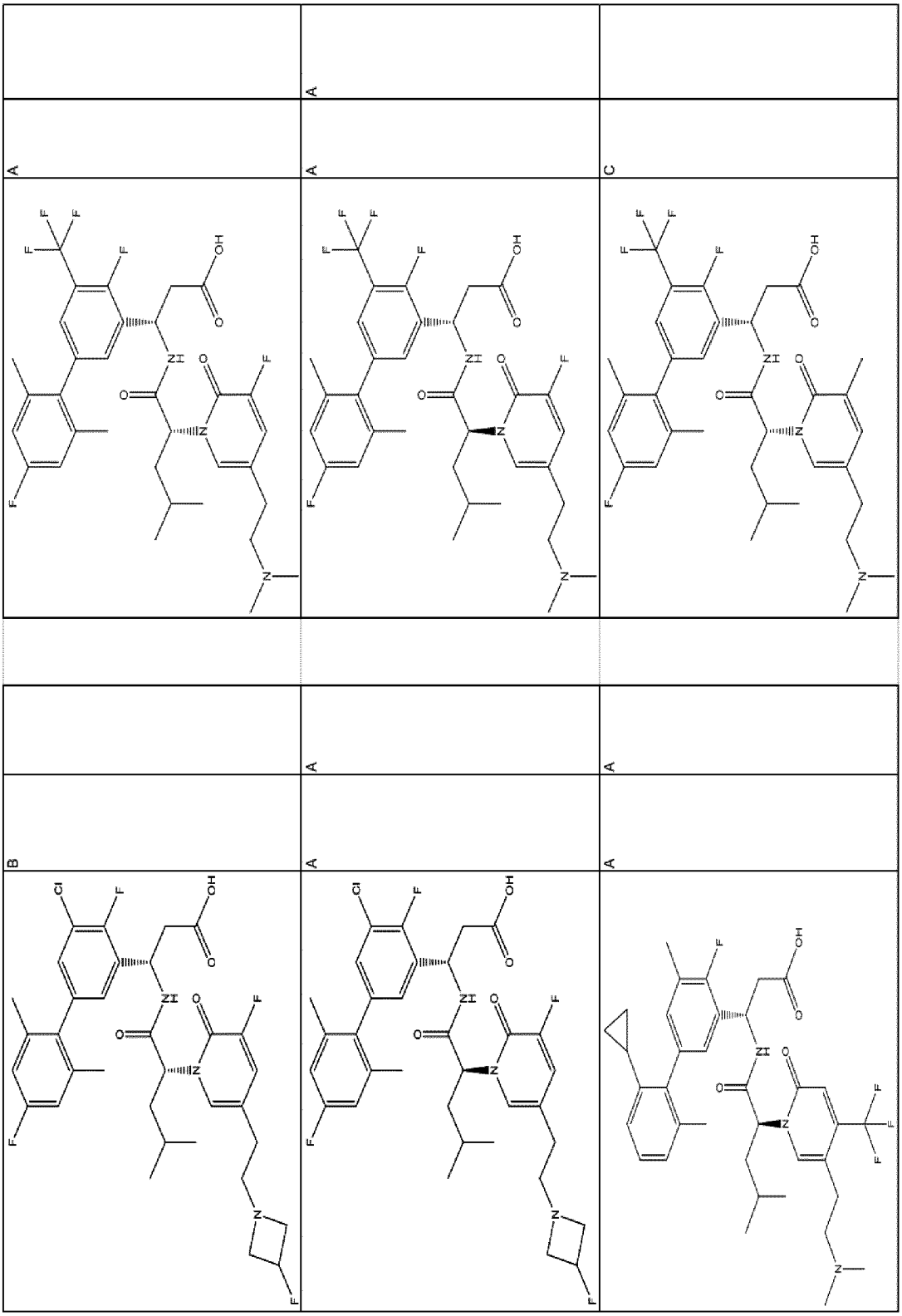
ФИГ. 1 (продолжение)



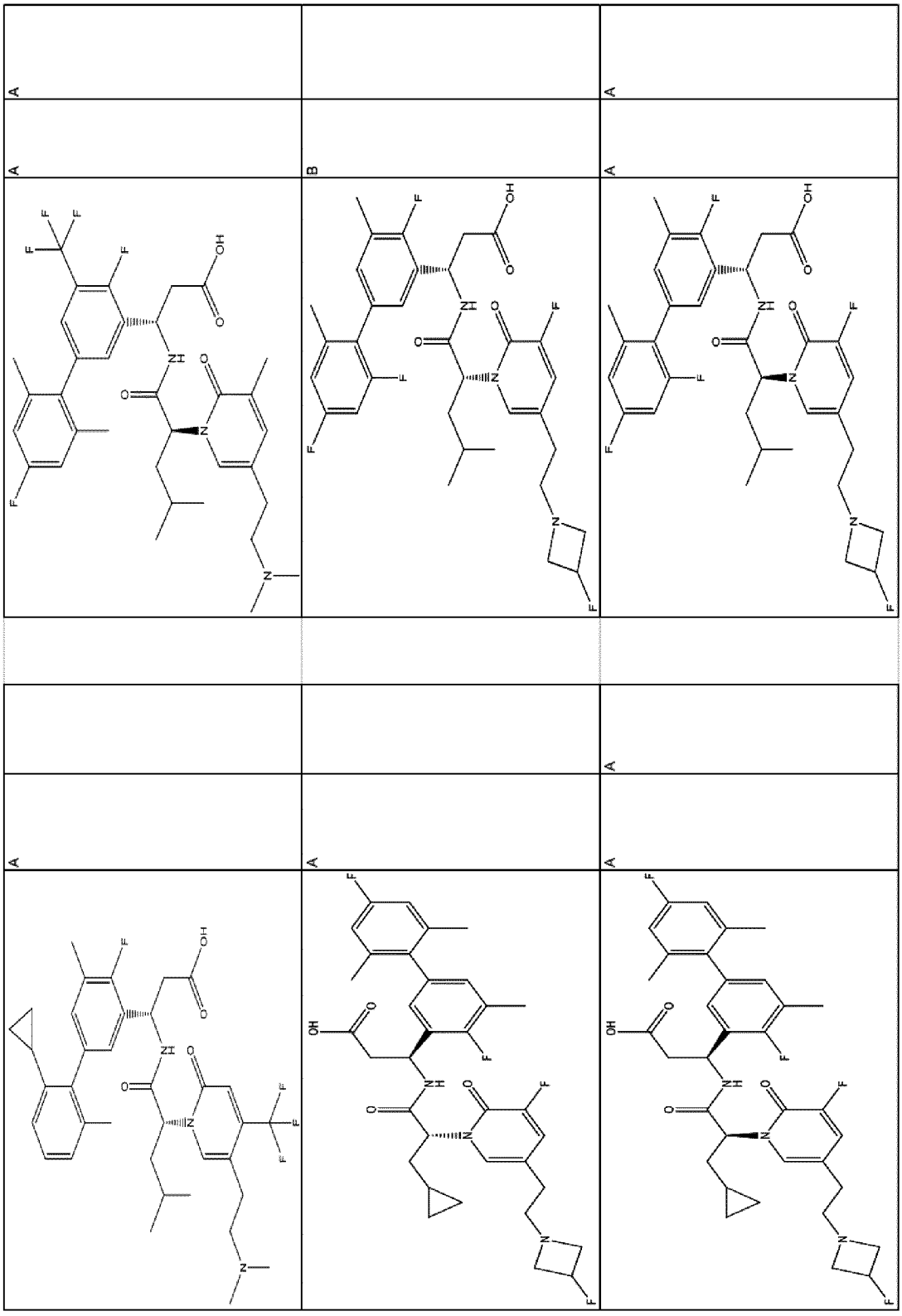
ФИГ. 1 (продолжение)



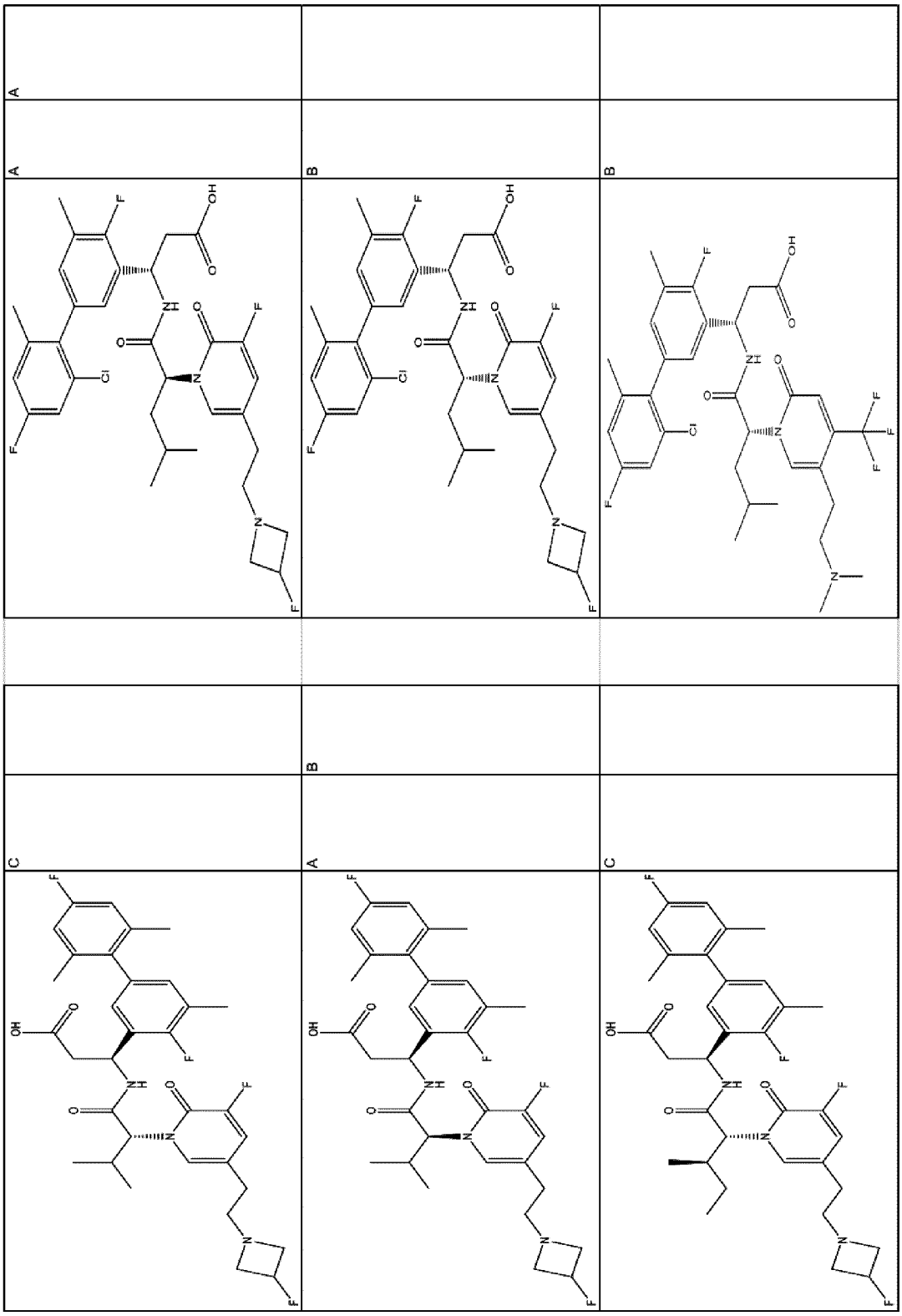
ФИГ. 1 (продолжение)



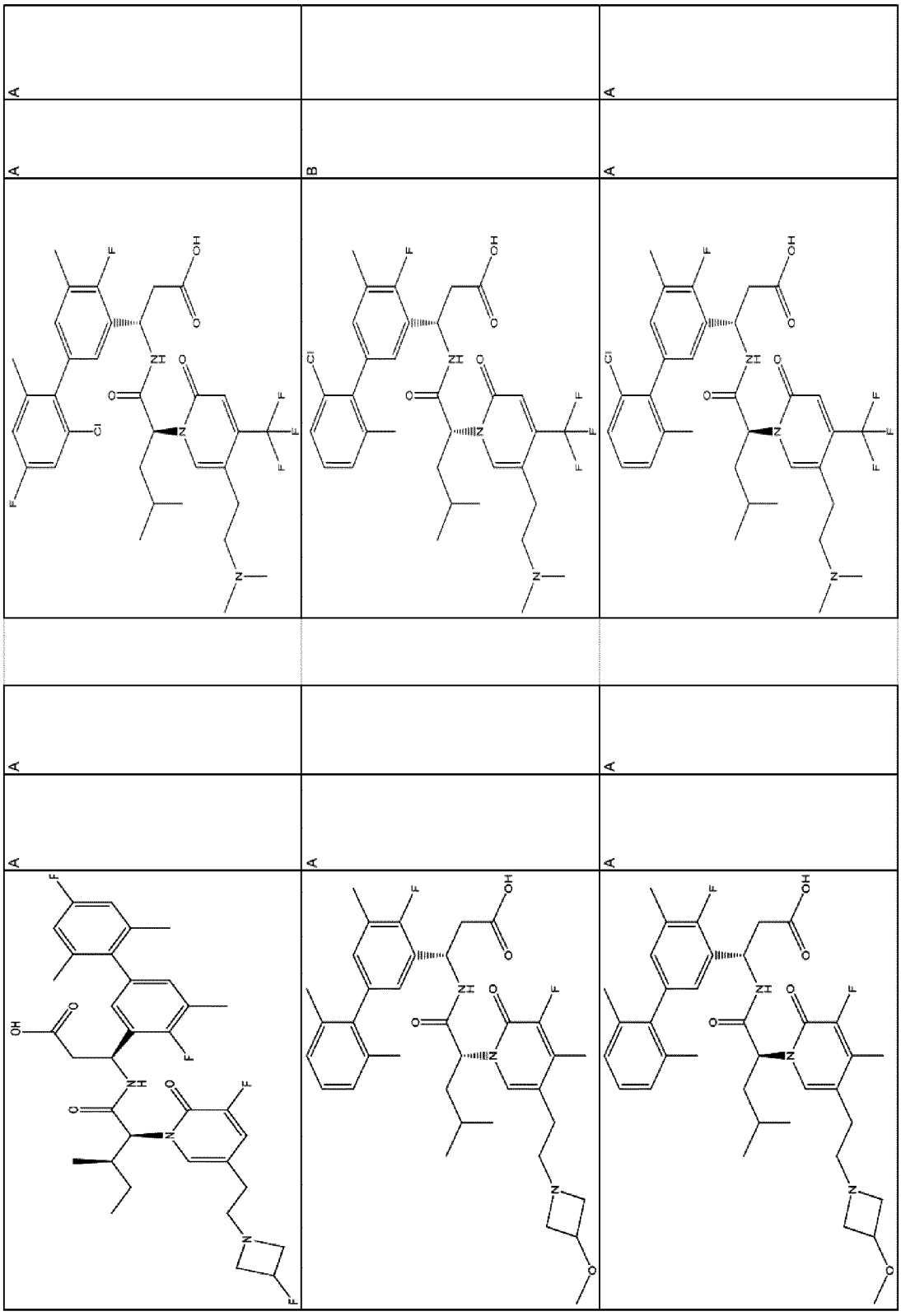
ФИГ. 1 (продолжение)



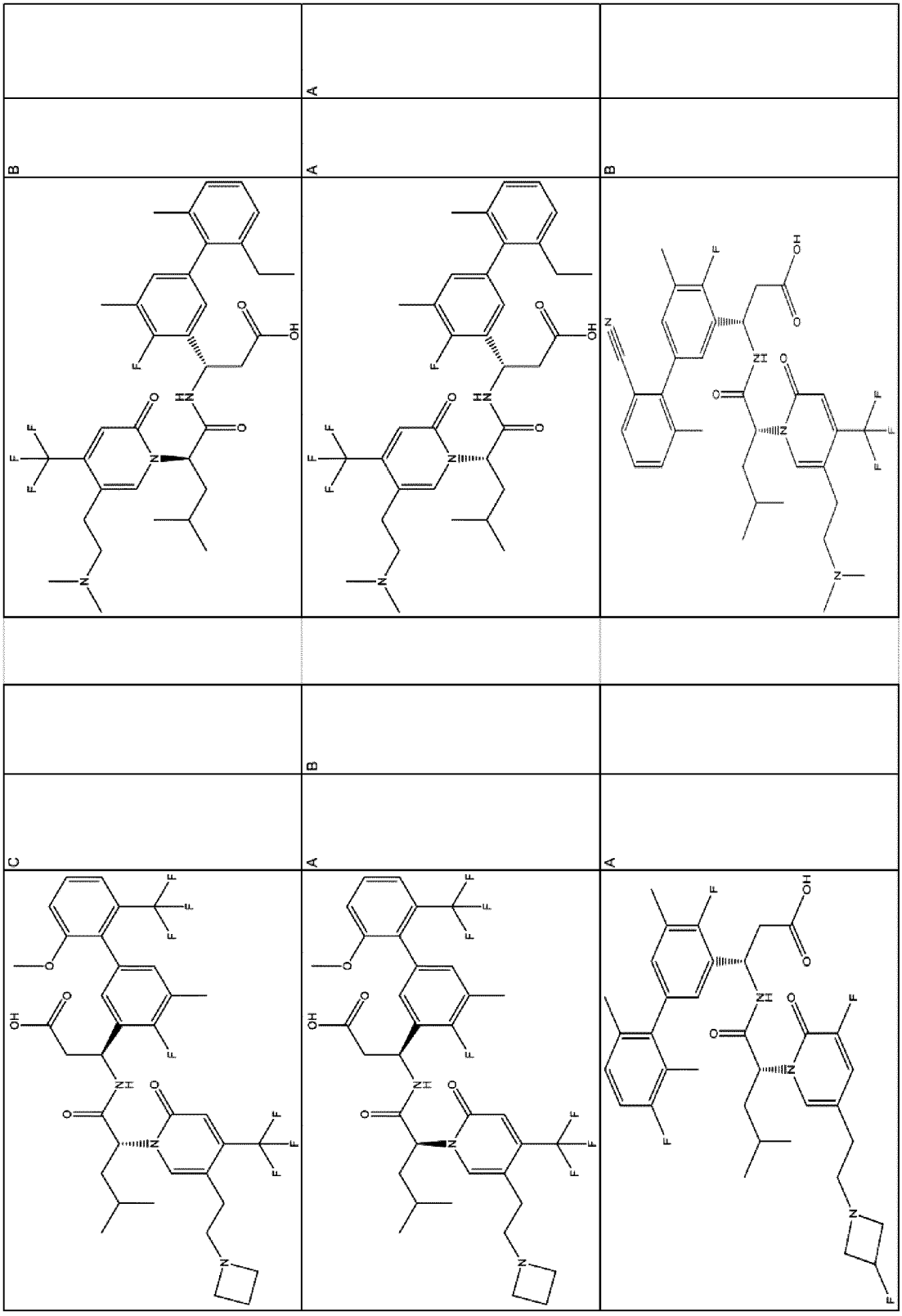
ФИГ. 1 (продолжение)



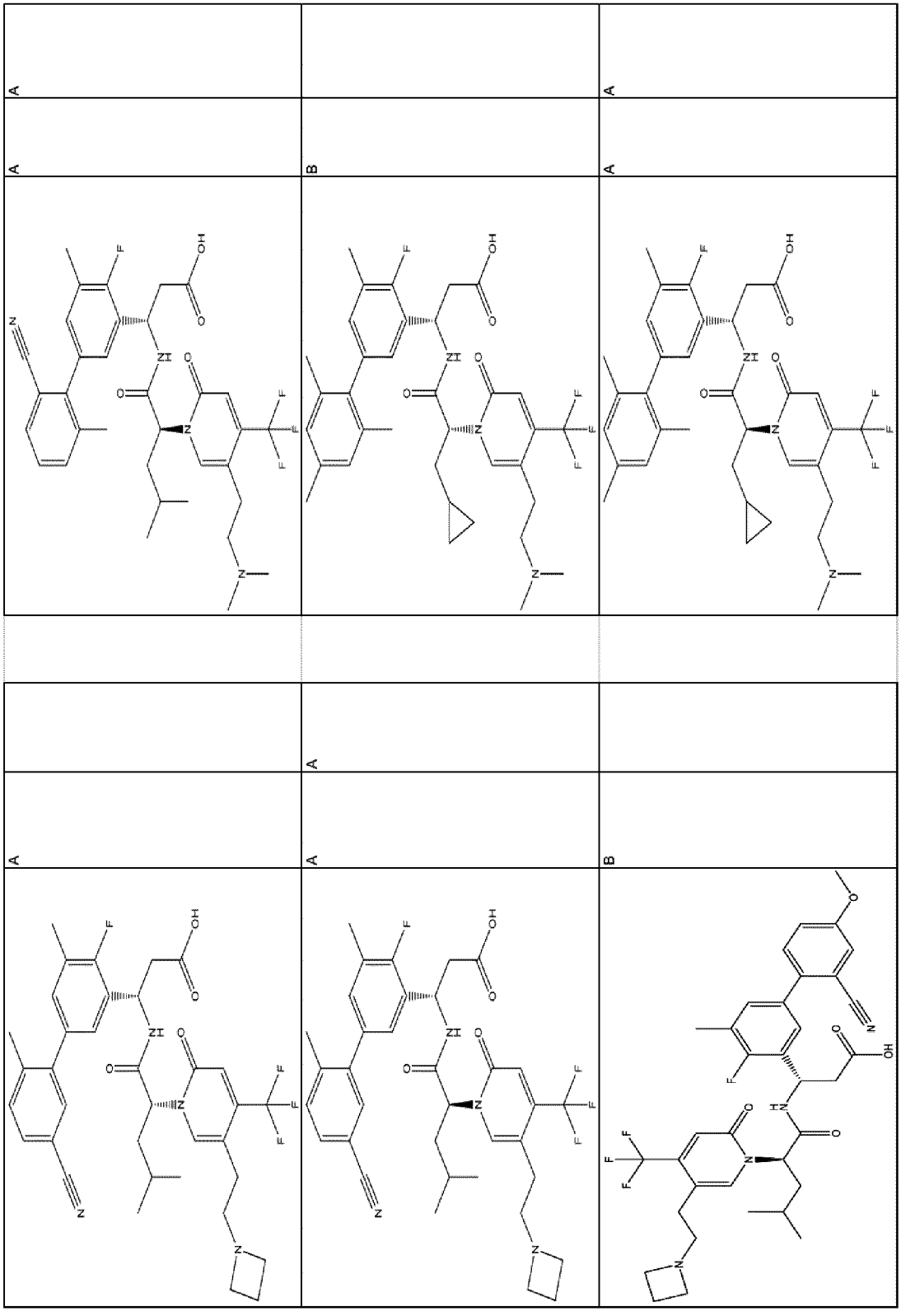
ФИГ. 1 (продолжение)



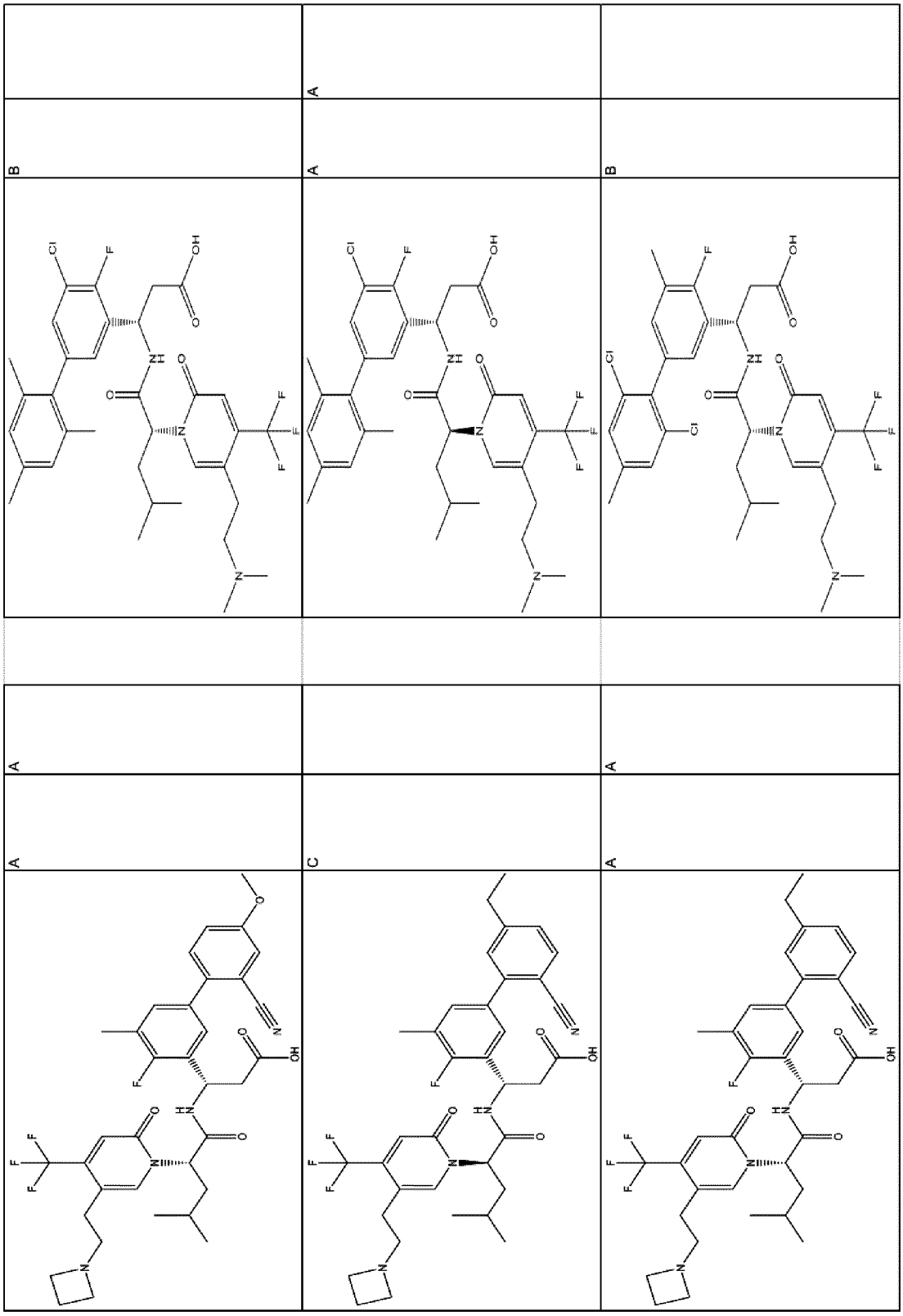
ФИГ. 1 (продолжение)



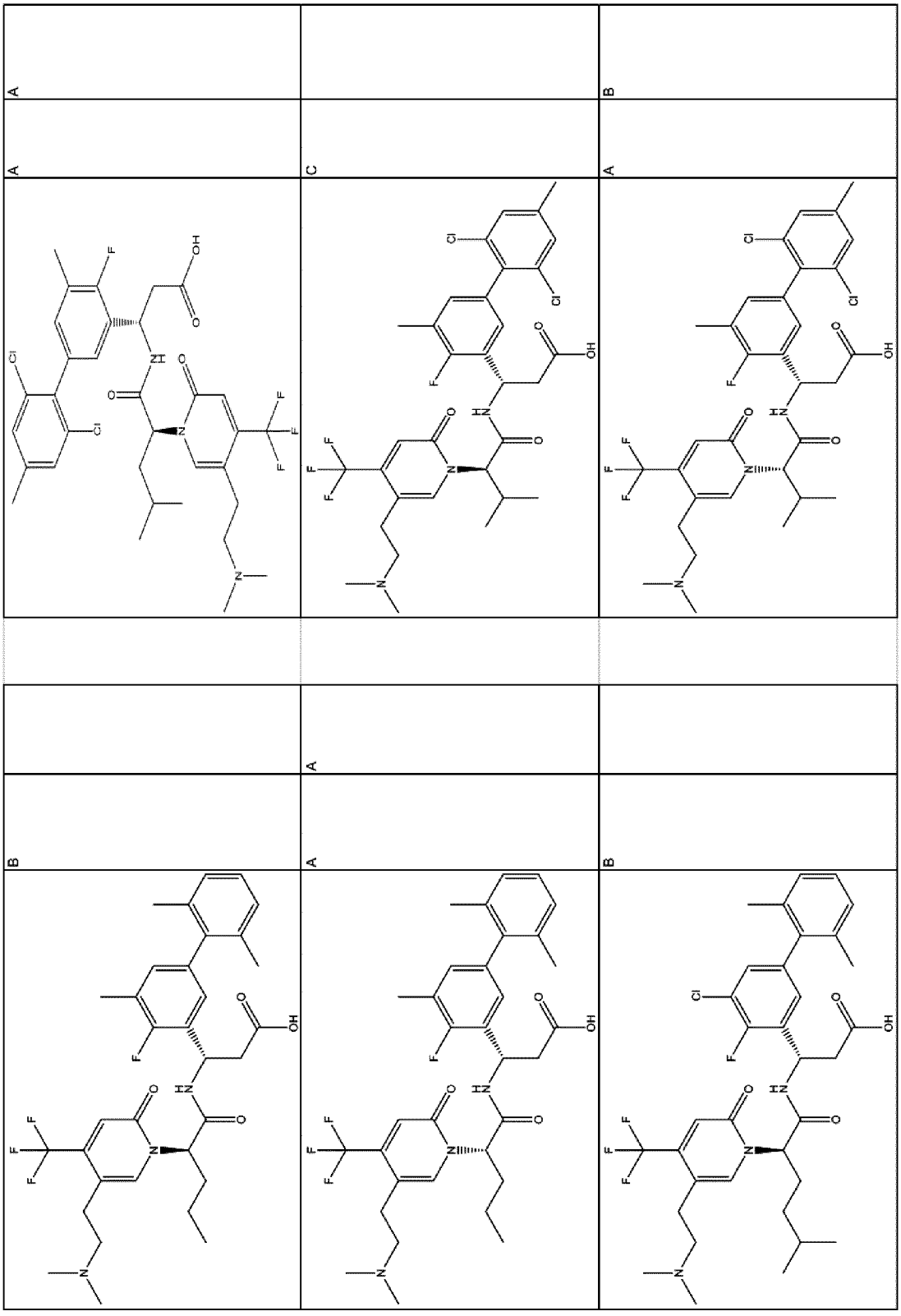
ФИГ. 1 (продолжение)



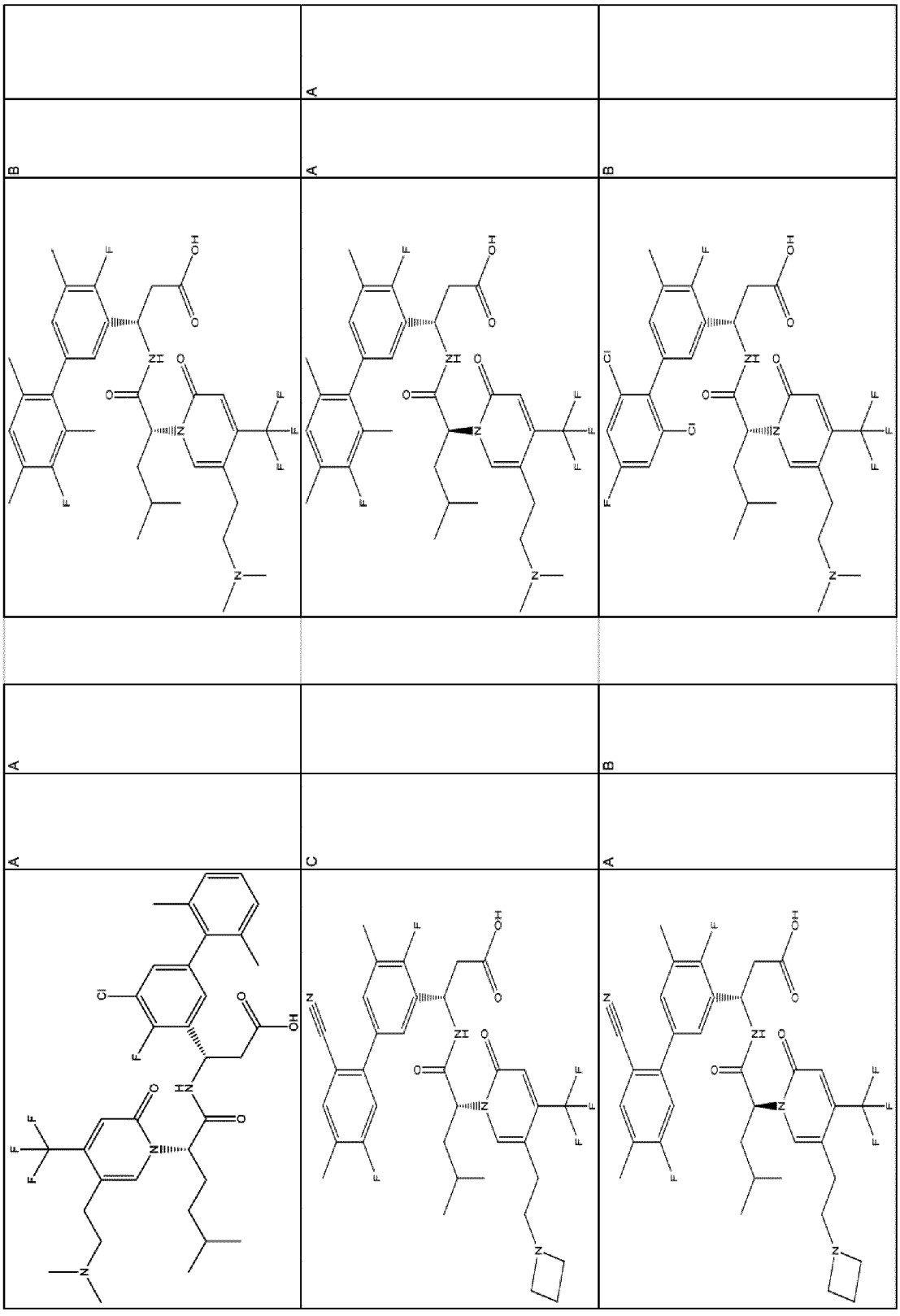
ФИГ. 1 (продолжение)



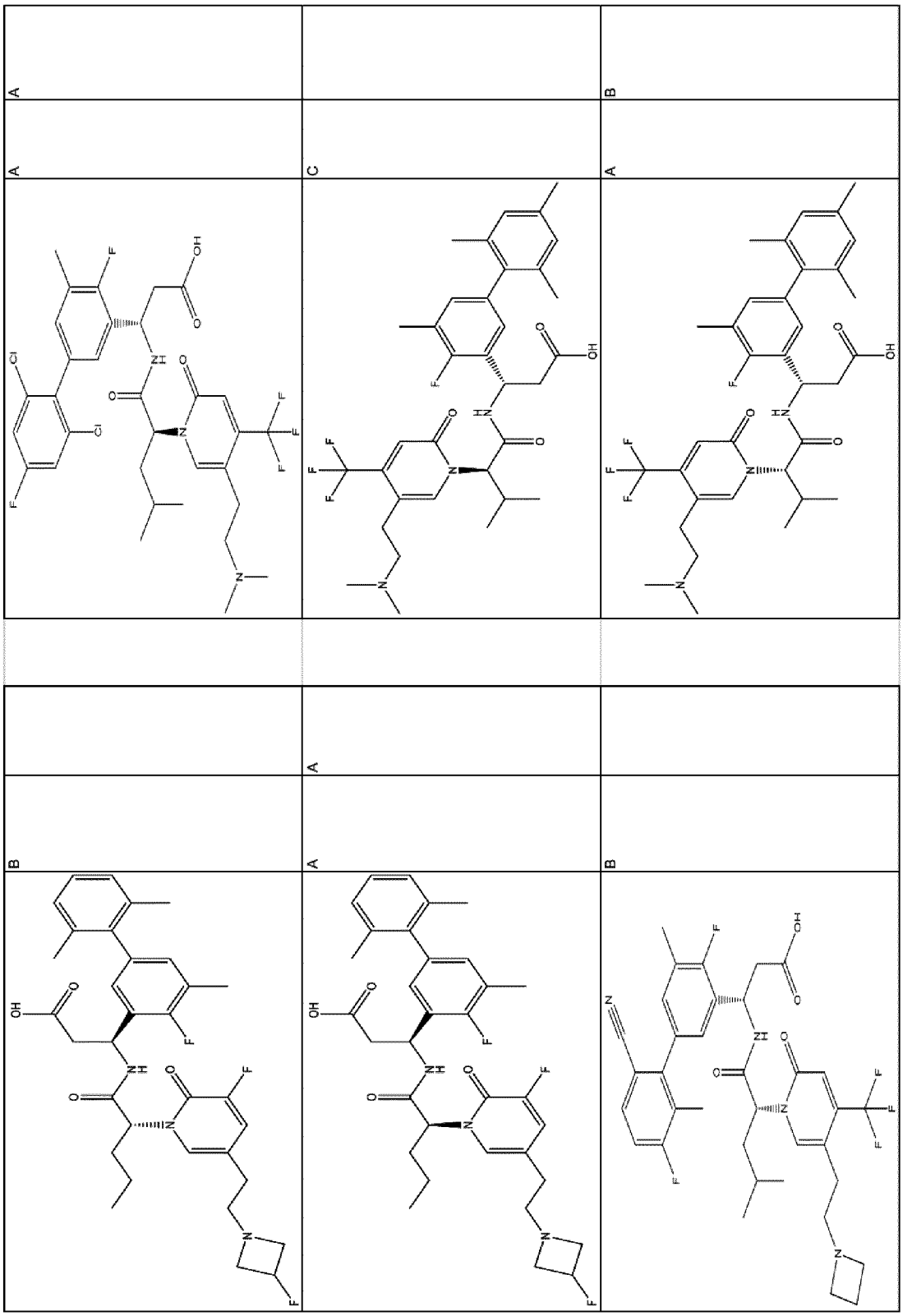
ФИГ. 1 (продолжение)



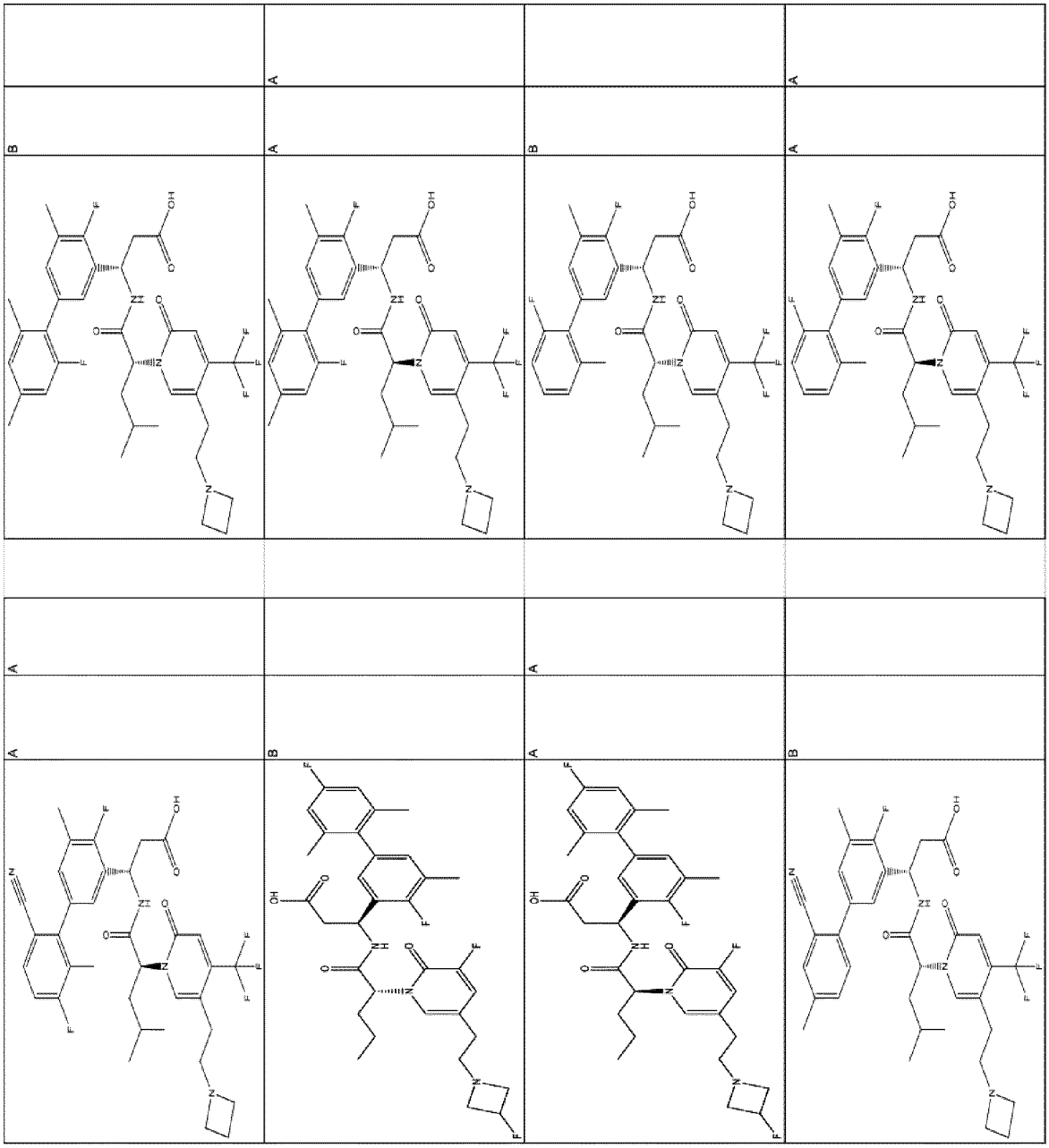
ФИГ. 1 (продолжение)



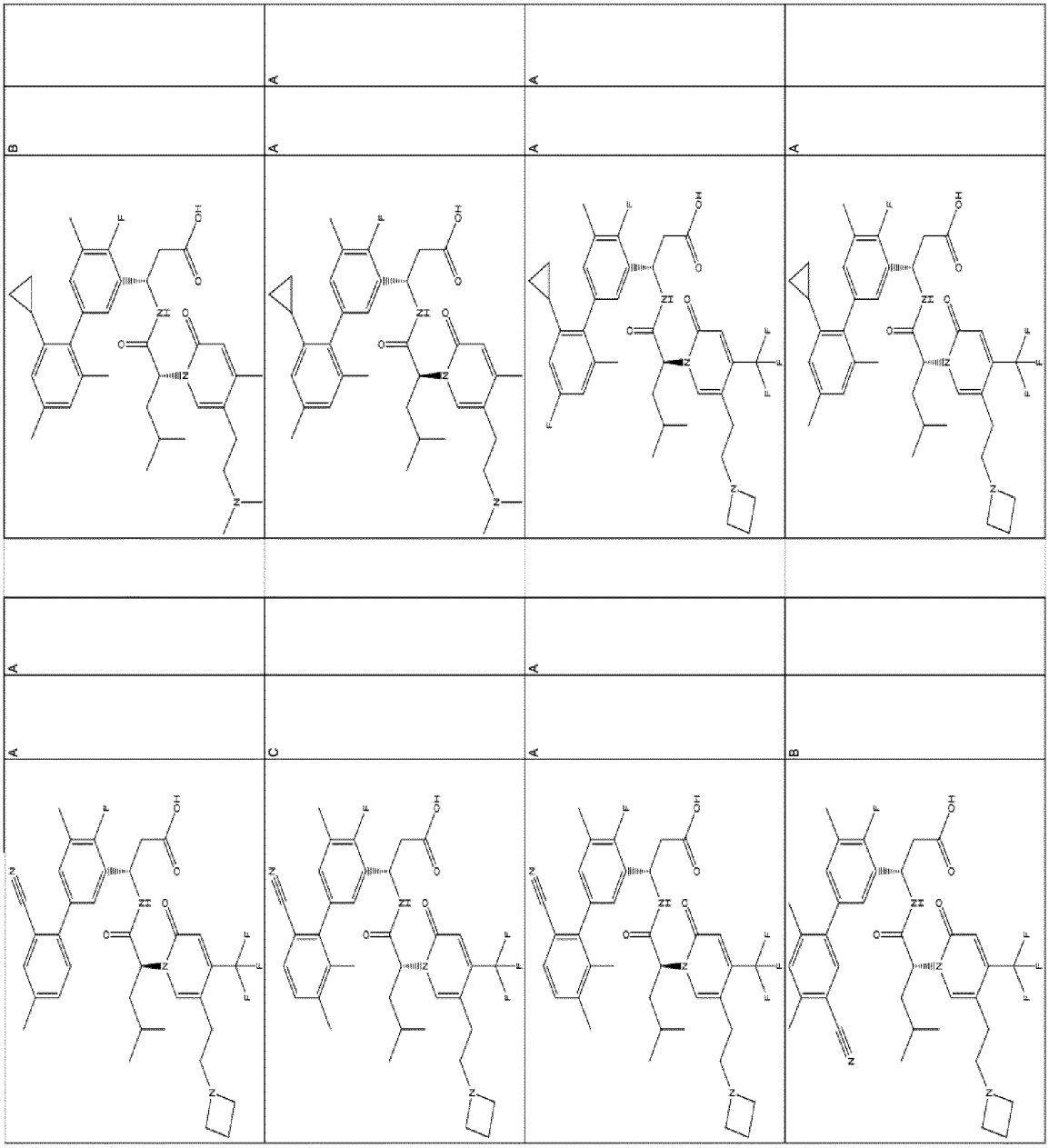
ФИГ. 1 (продолжение)



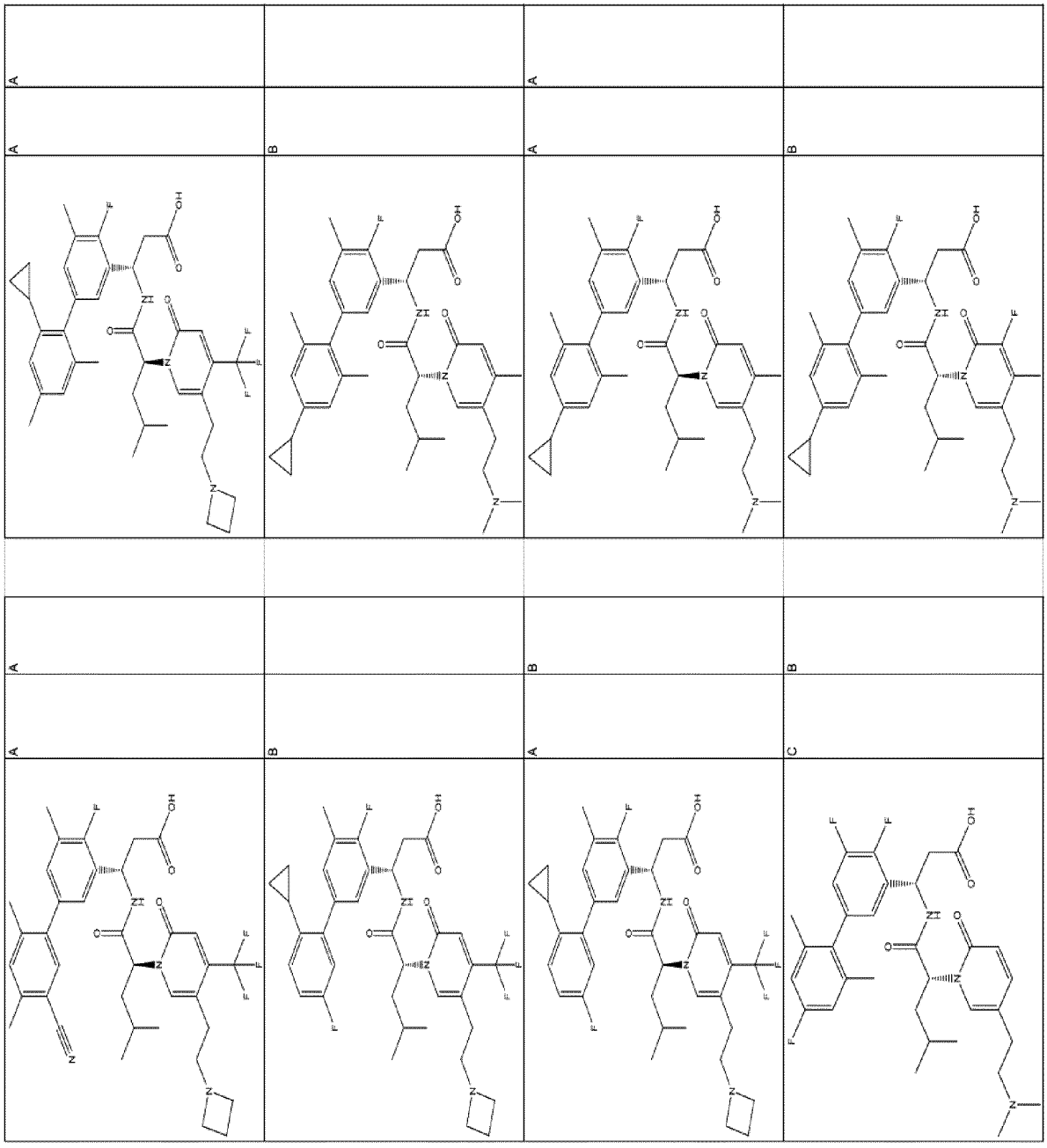
ФИГ. 1 (продолжение)



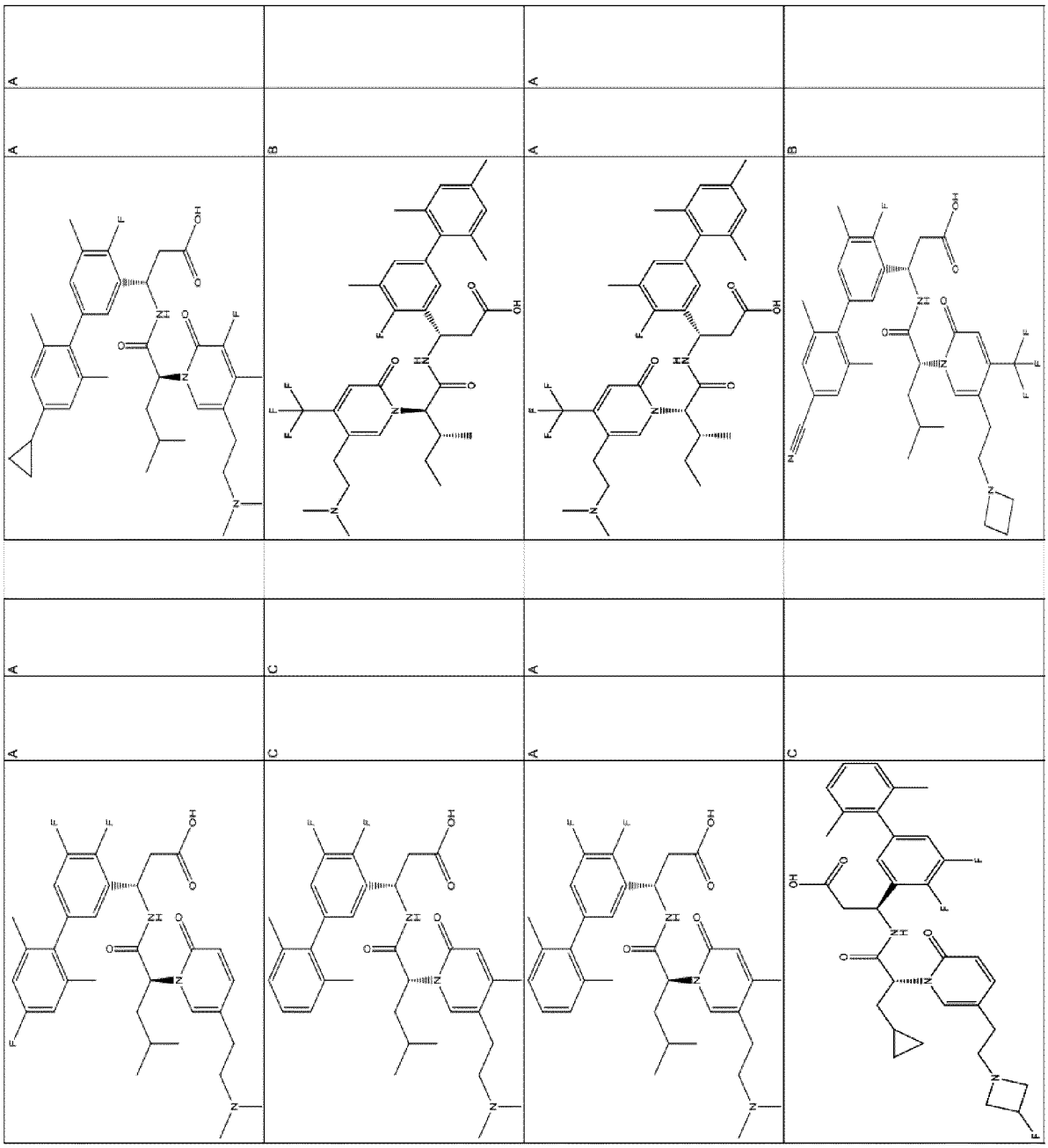
ФИГ. 1 (продолжение)



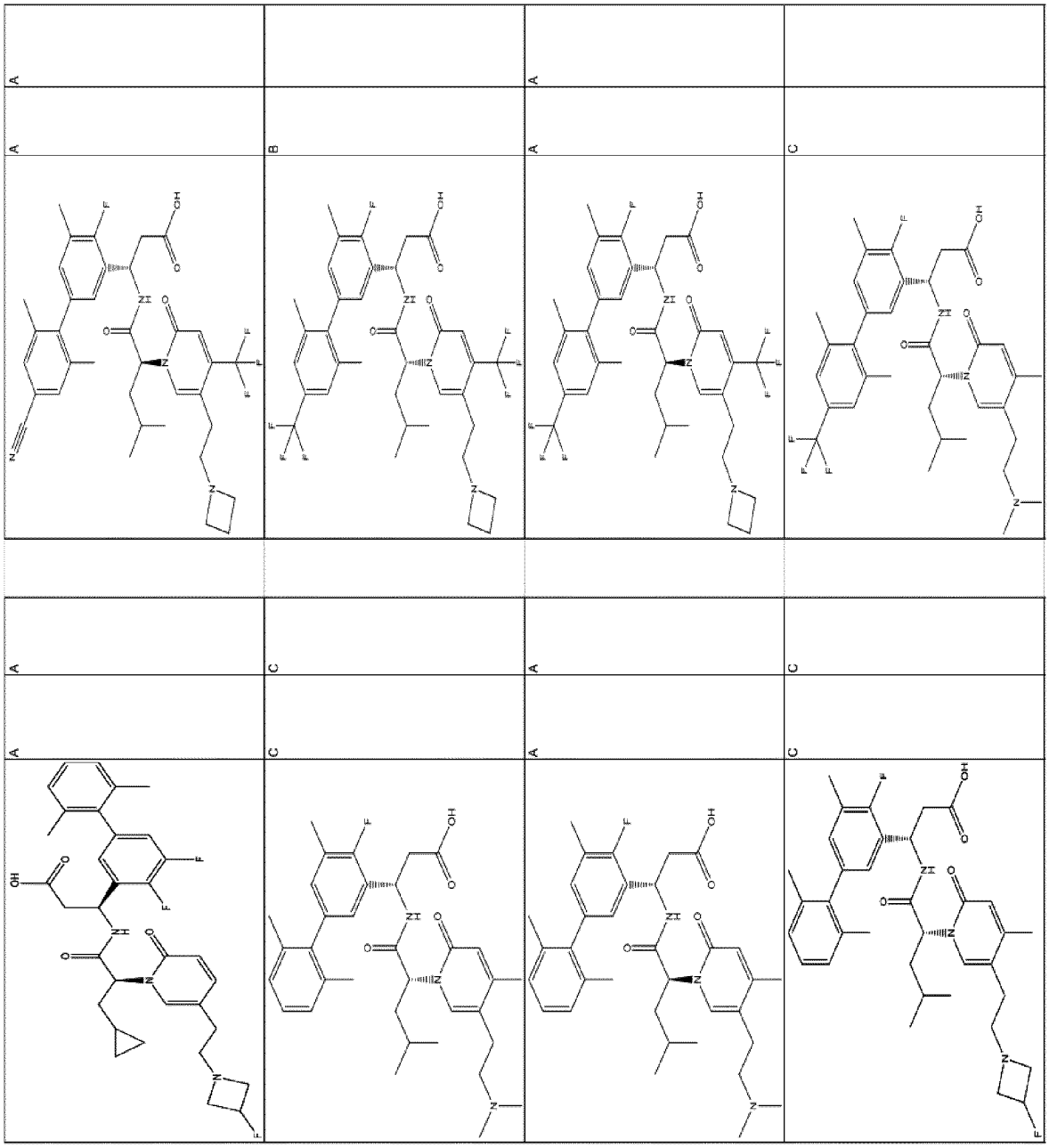
ФИГ. 1 (продолжение)



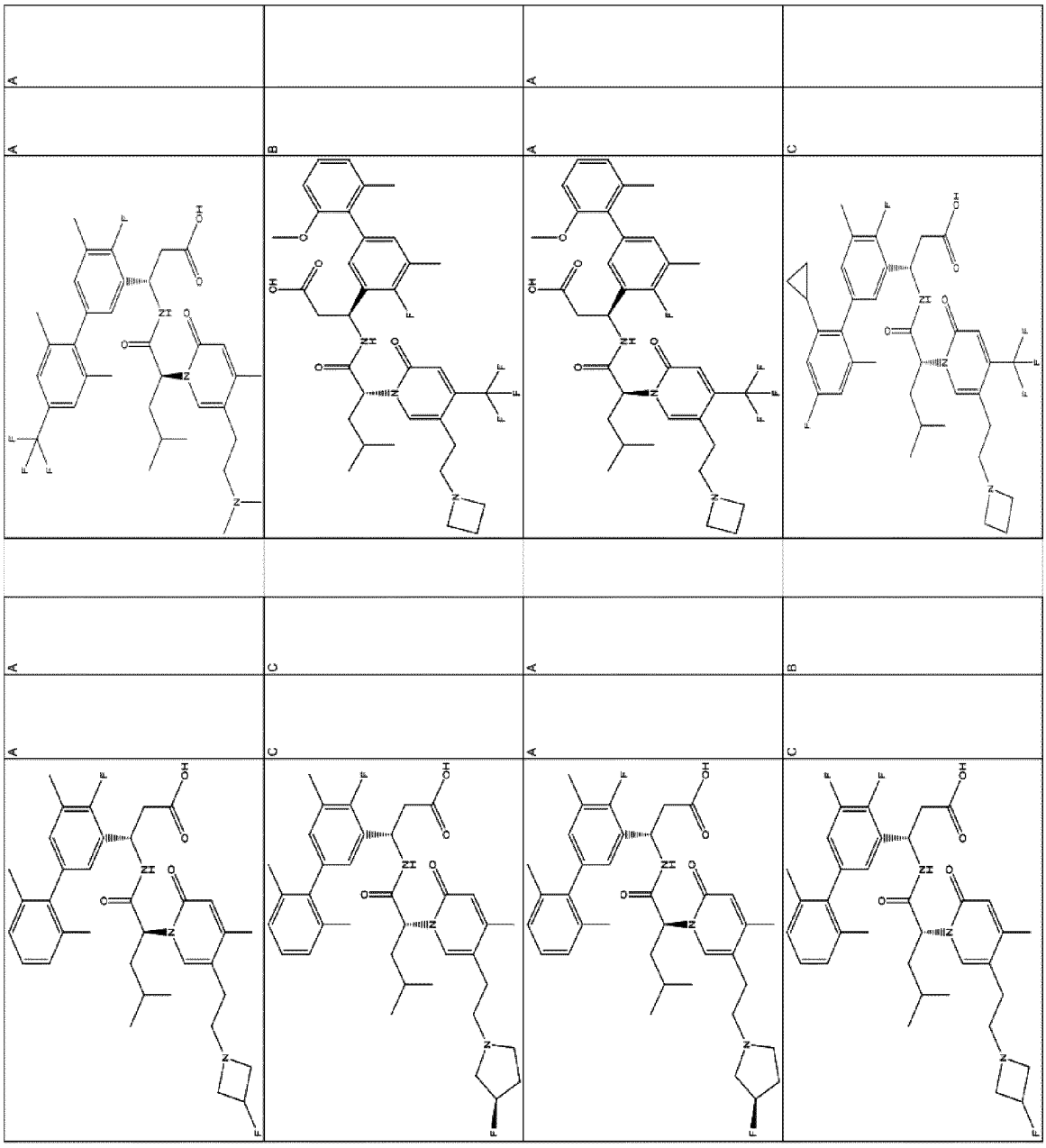
ФИГ. 1 (продолжение)



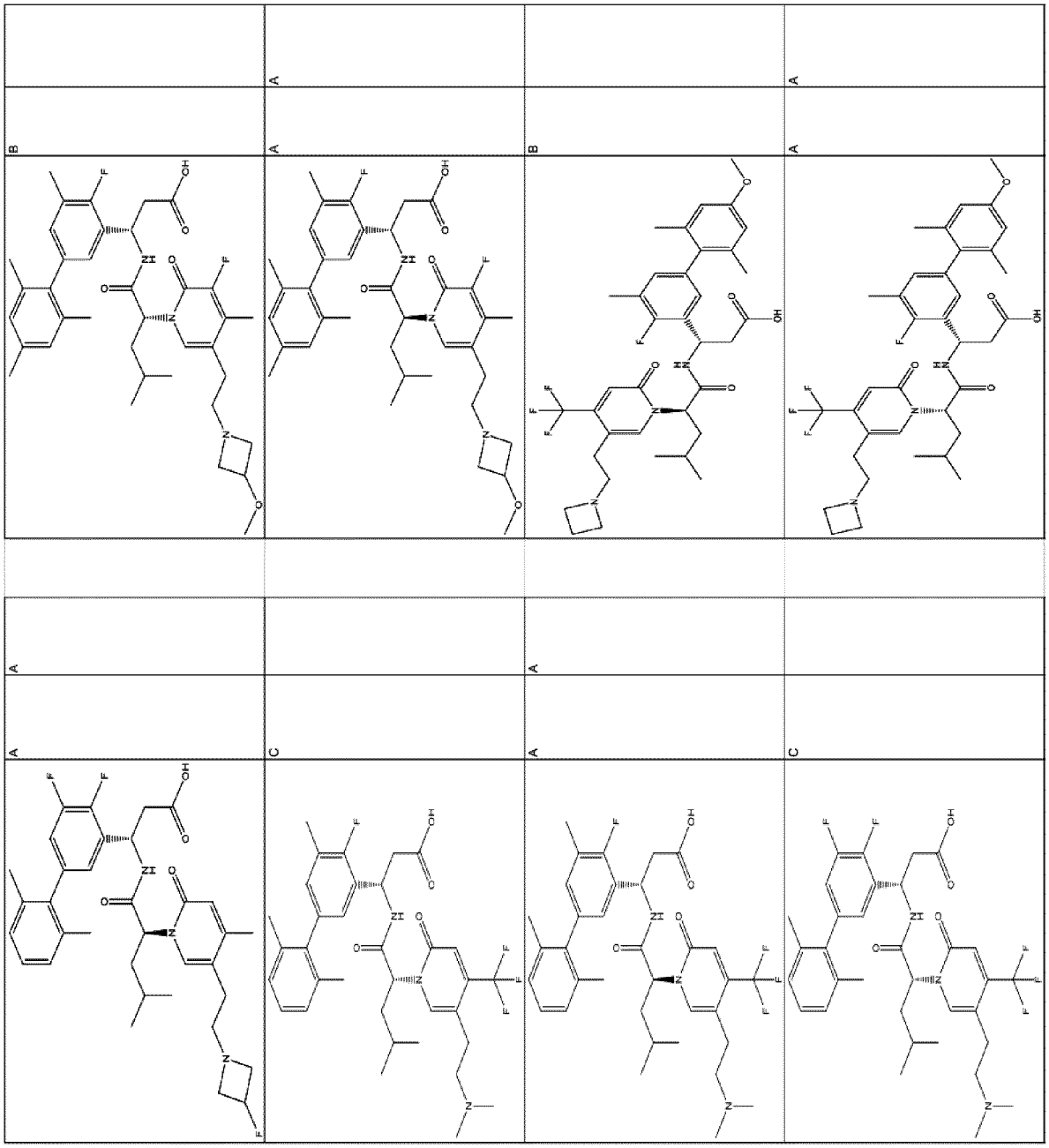
ФИГ. 1 (продолжение)



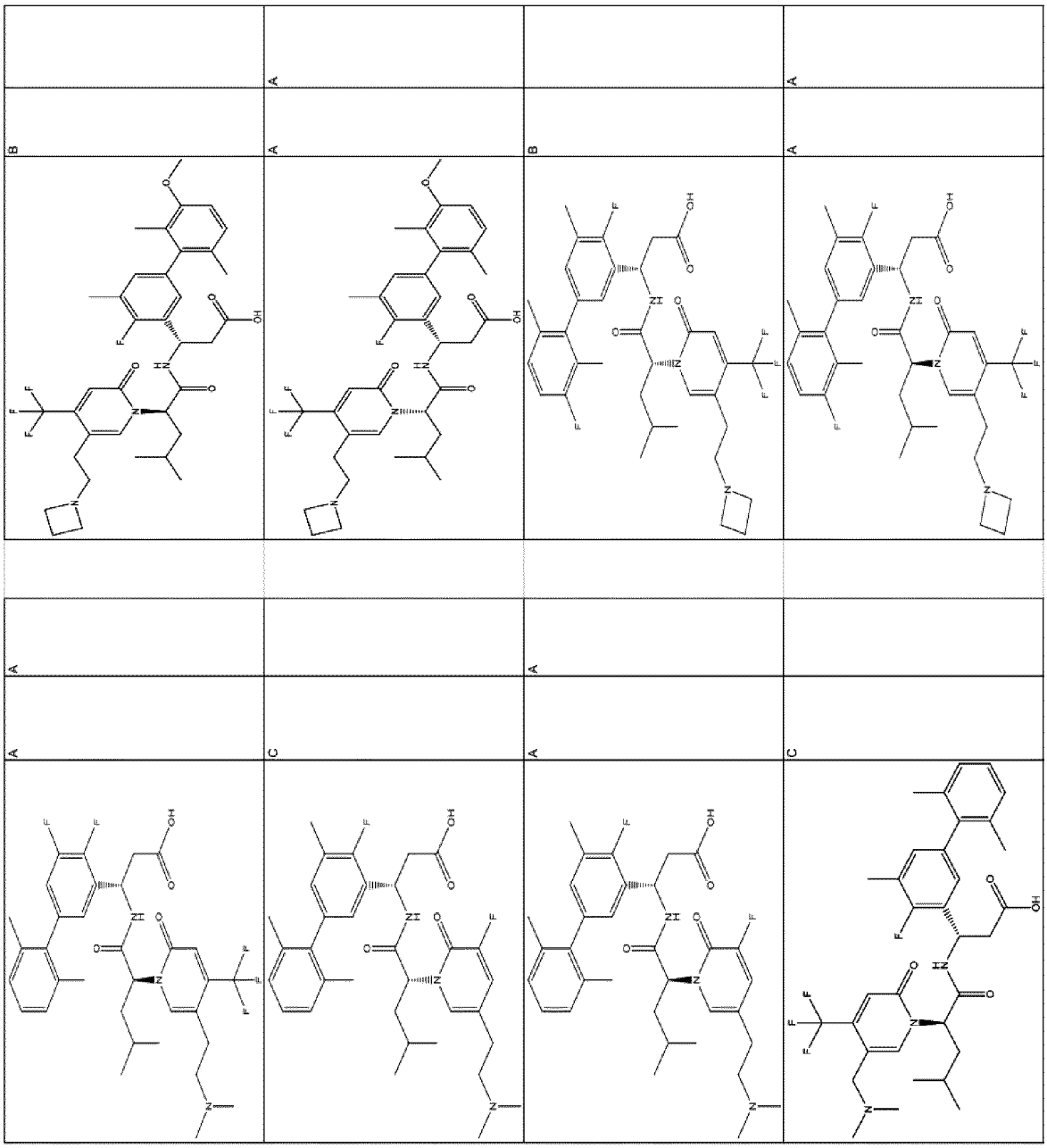
ФИГ. 1 (продолжение)



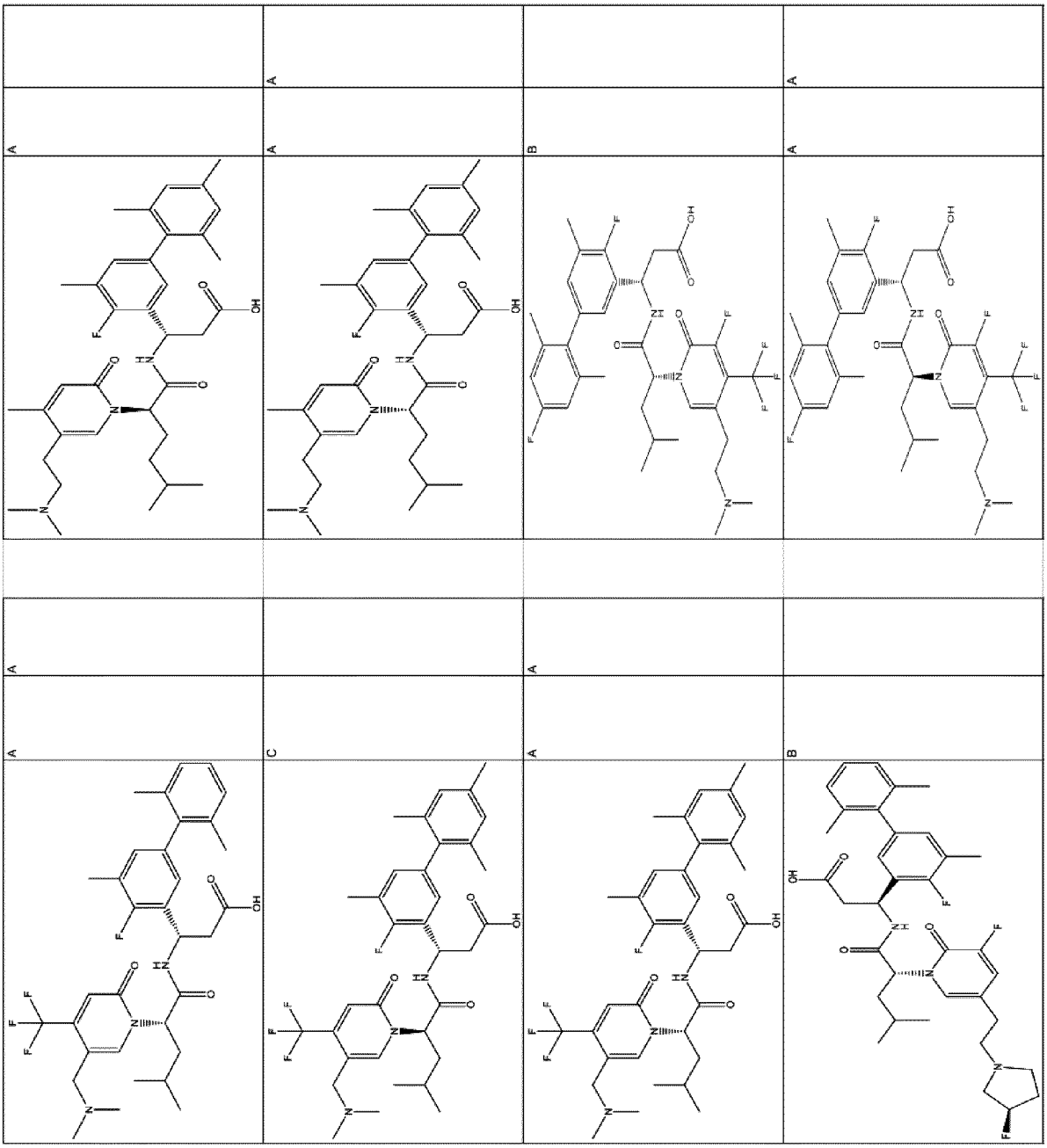
ФИГ. 1 (продолжение)



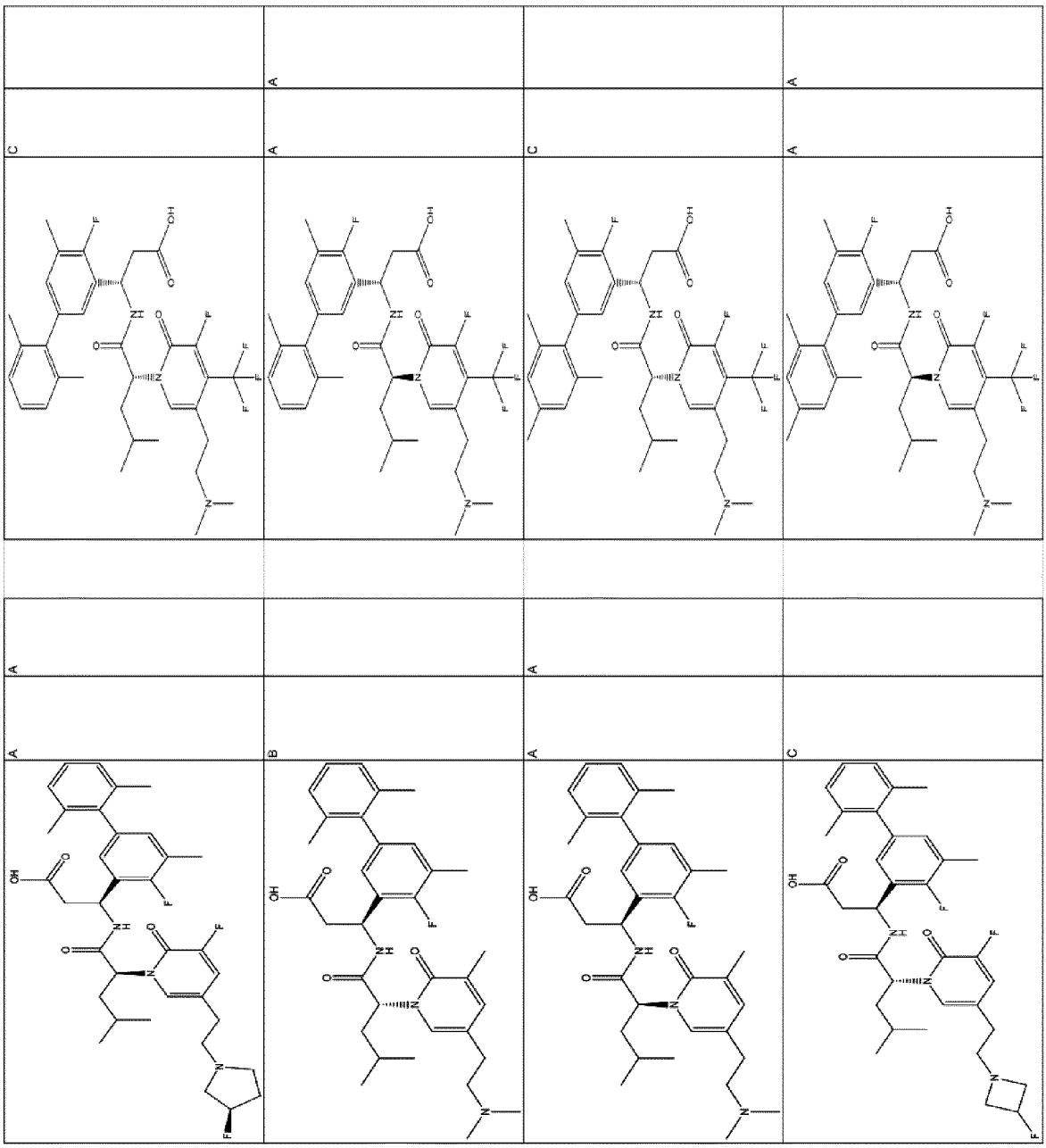
ФИГ. 1 (продолжение)



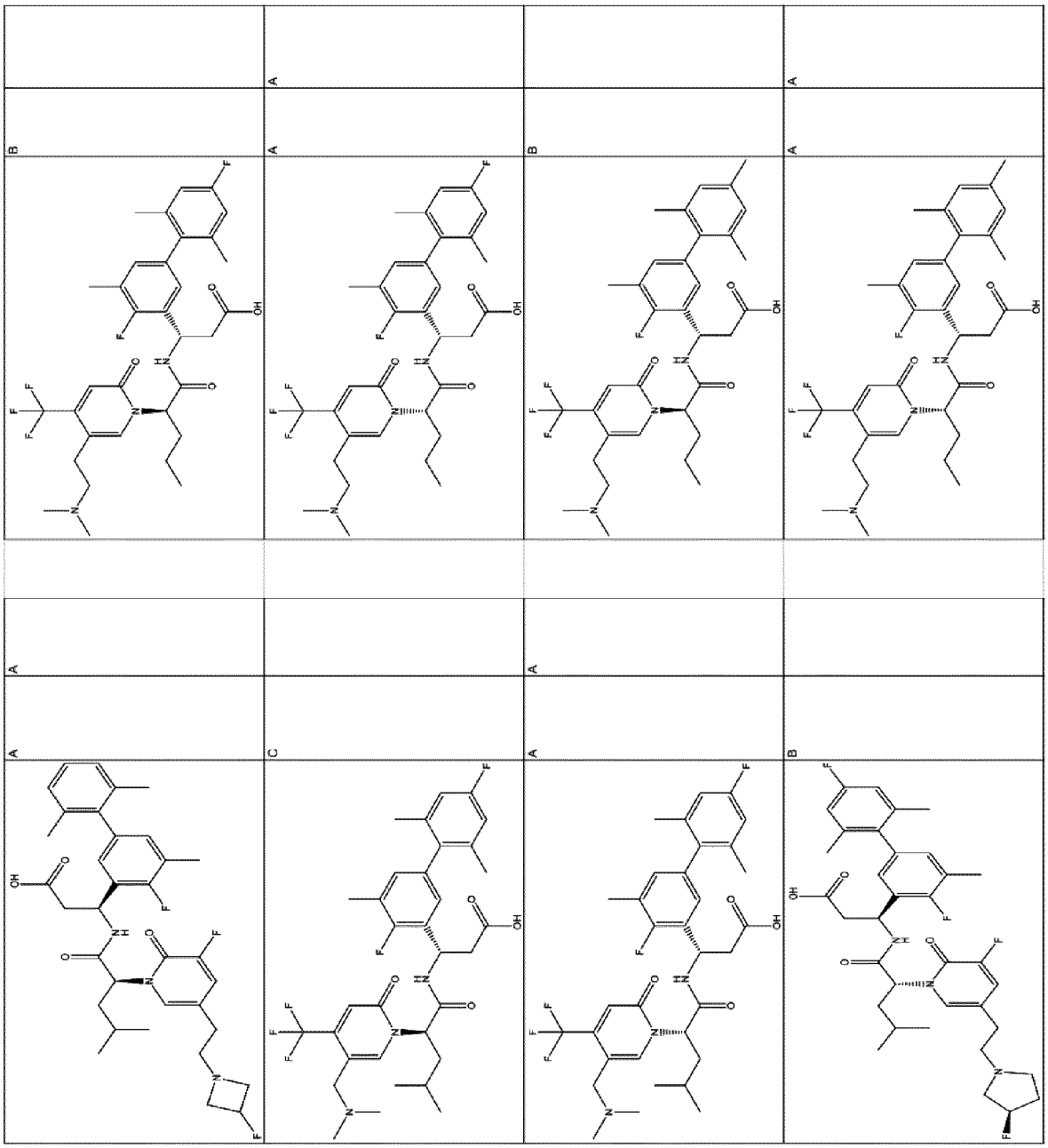
ФИГ. 1 (продолжение)



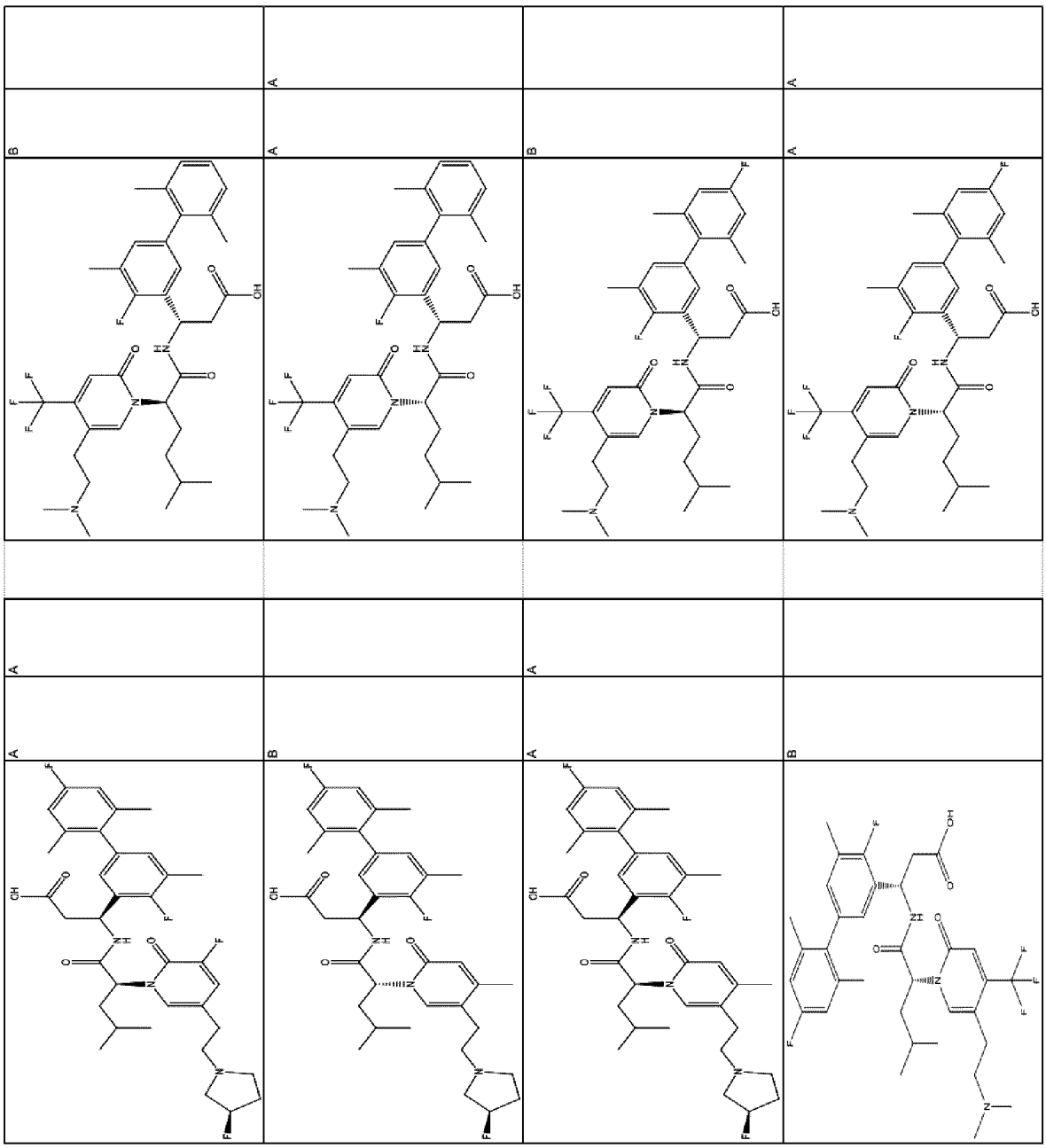
ФИГ. 1 (продолжение)



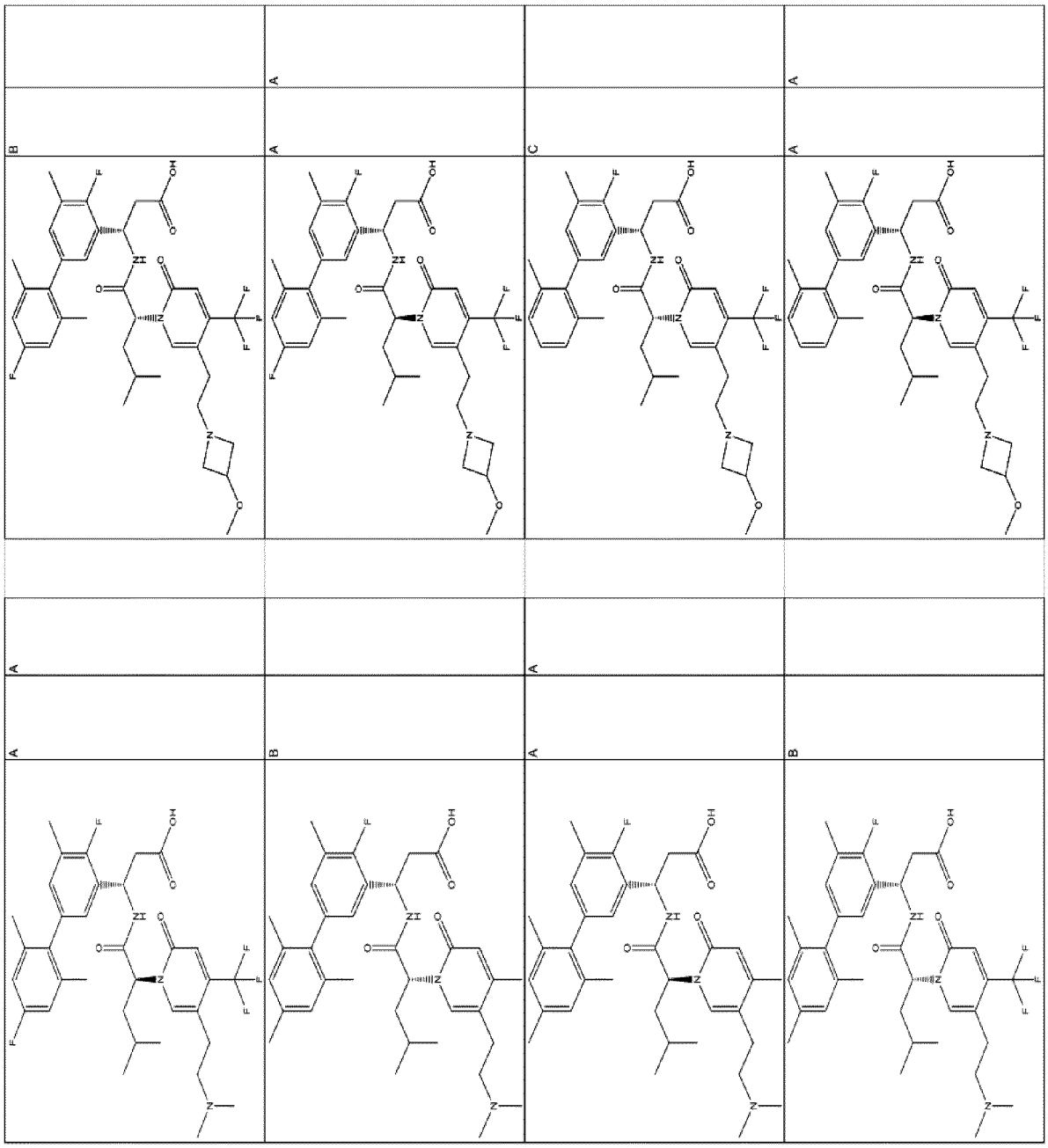
ФИГ. 1 (продолжение)



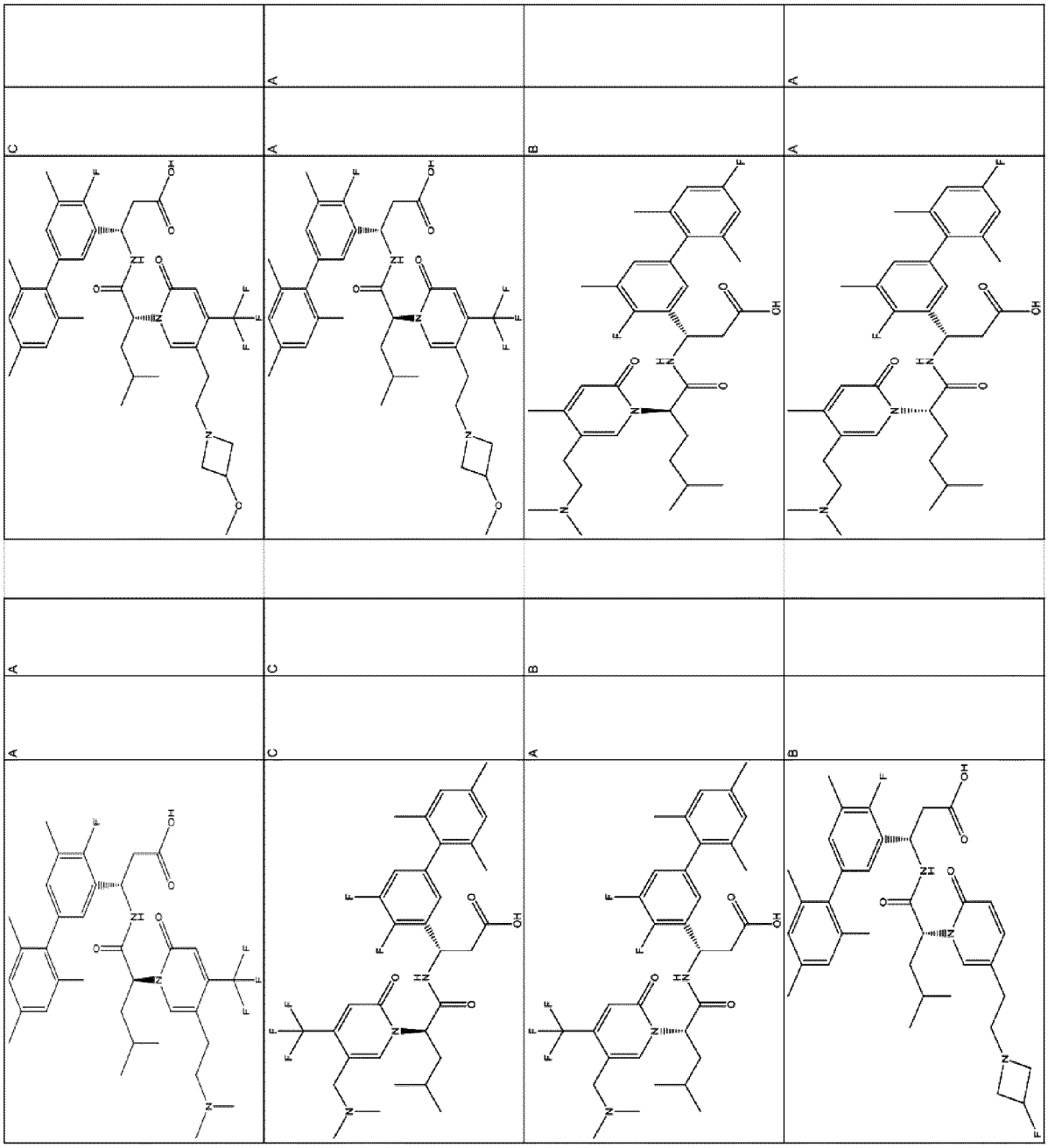
ФИГ. 1 (продолжение)



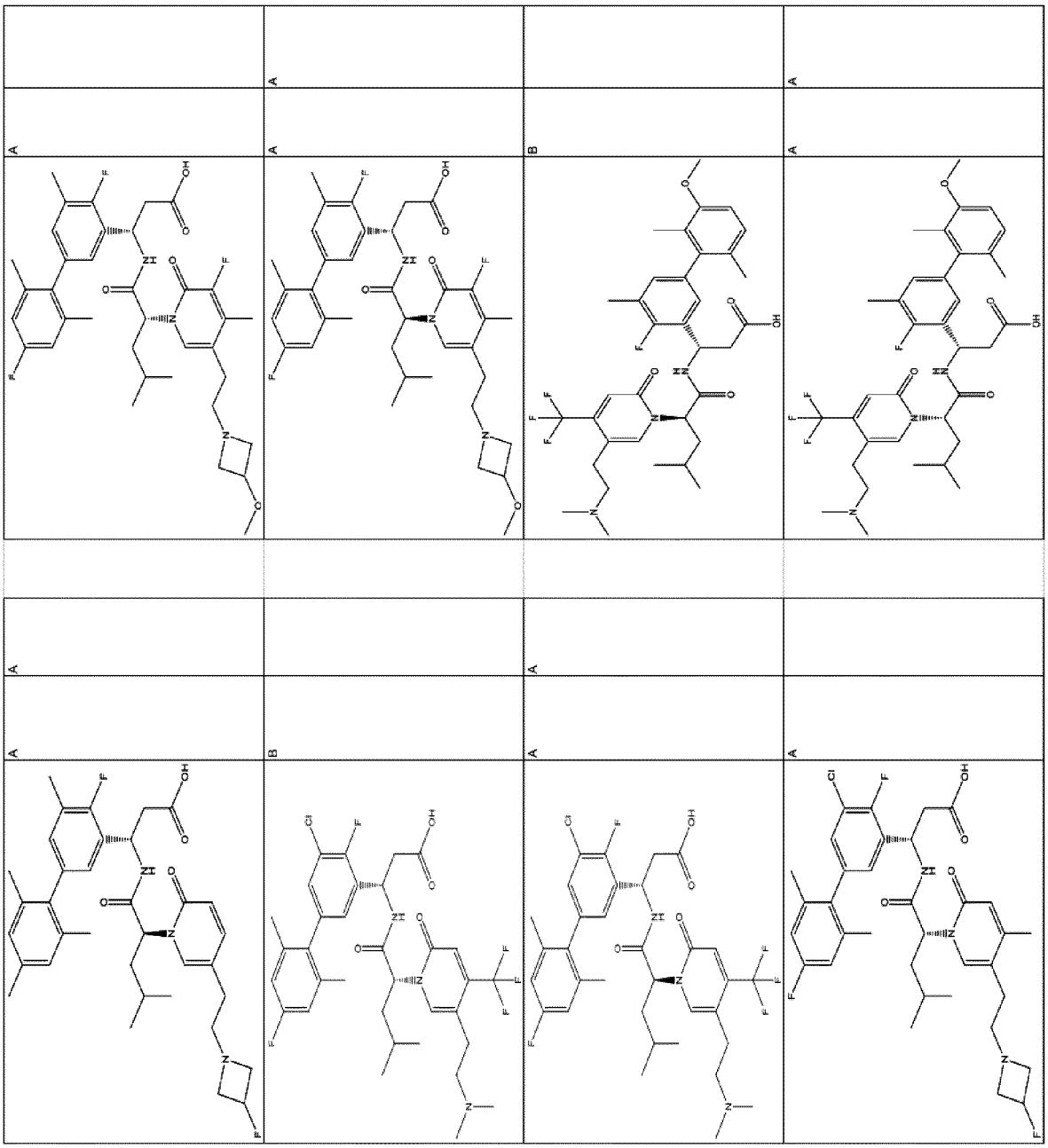
ФИГ. 1 (продолжение)



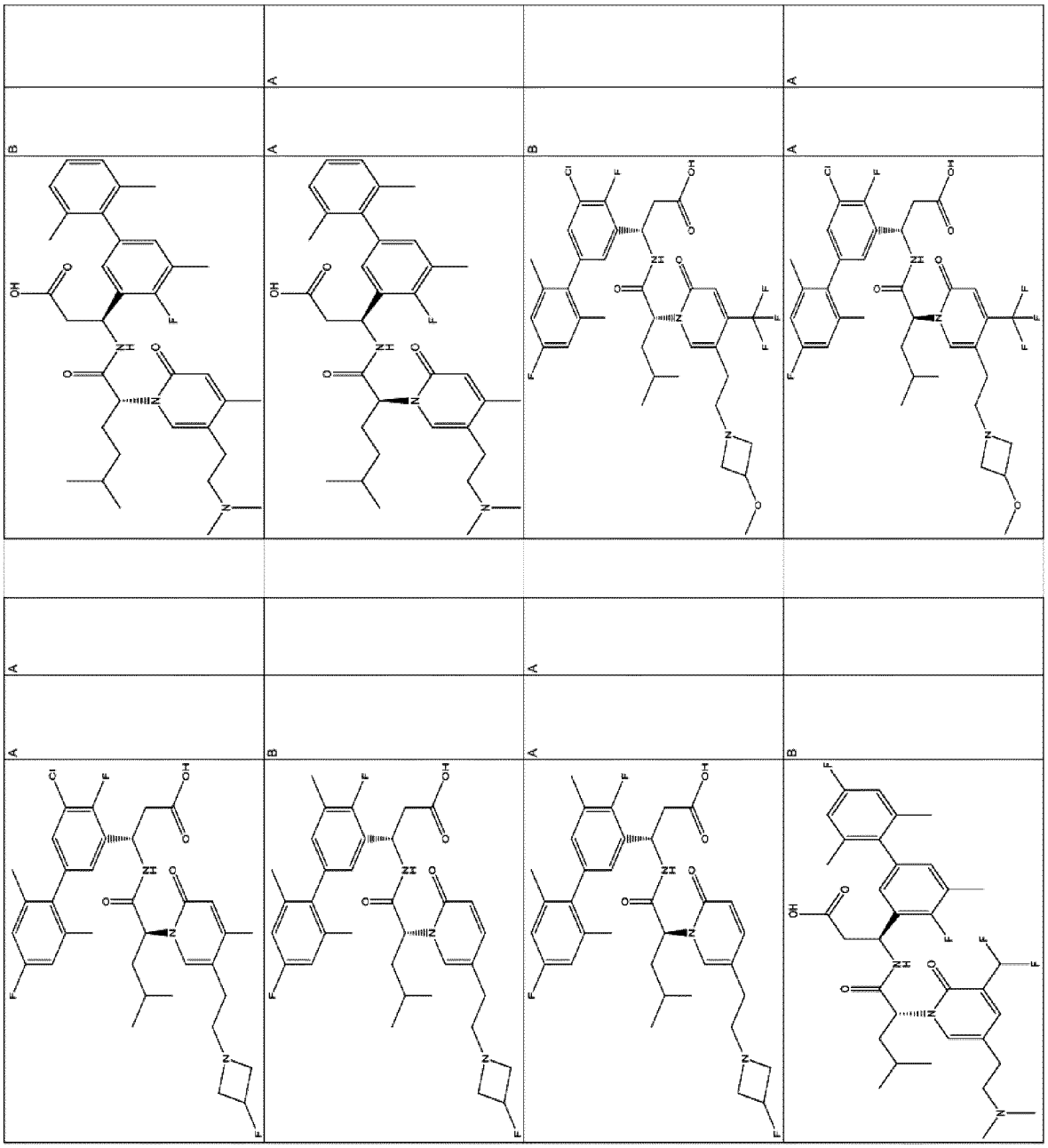
ФИГ. 1 (продолжение)



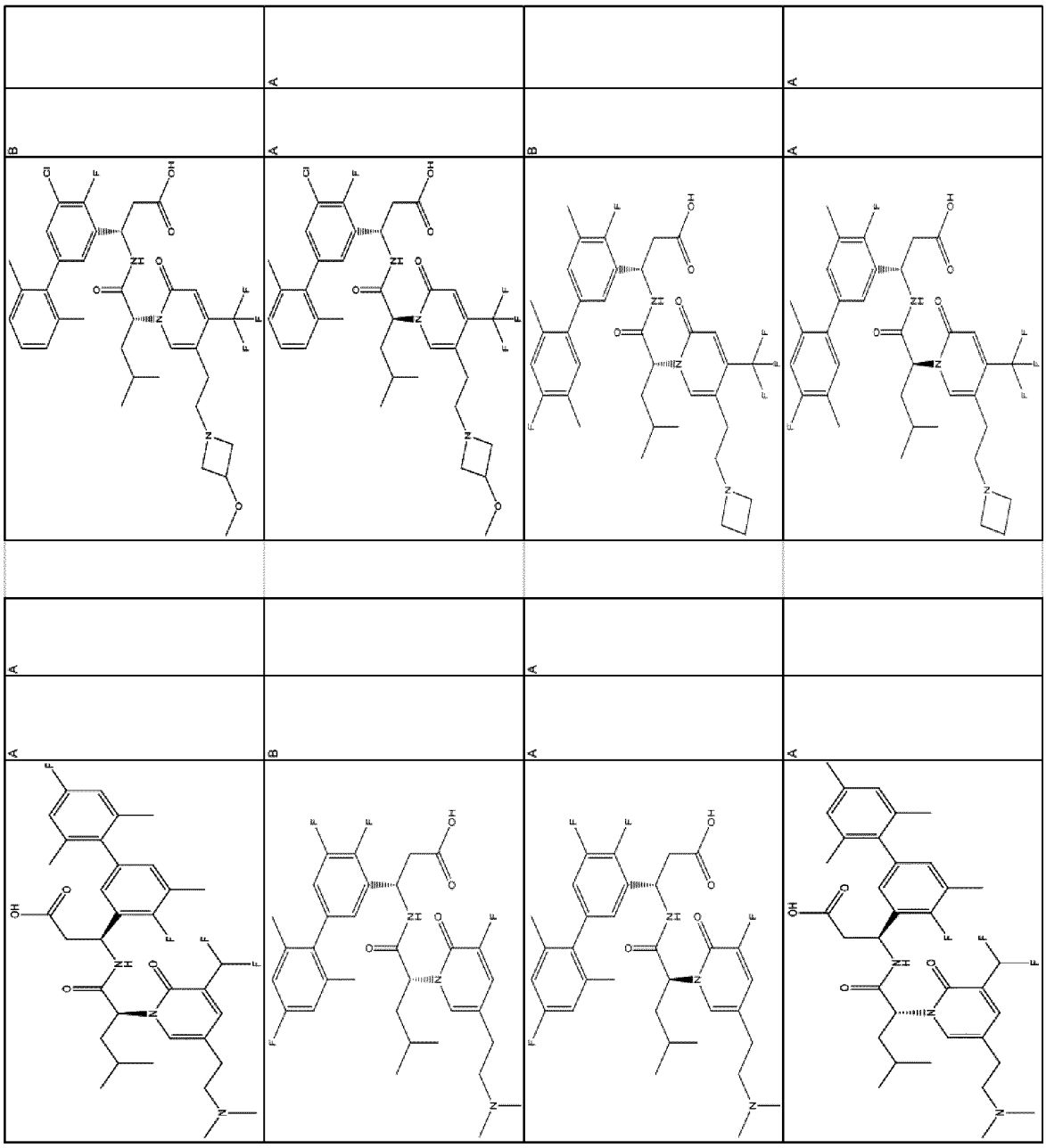
ФИГ. 1 (продолжение)



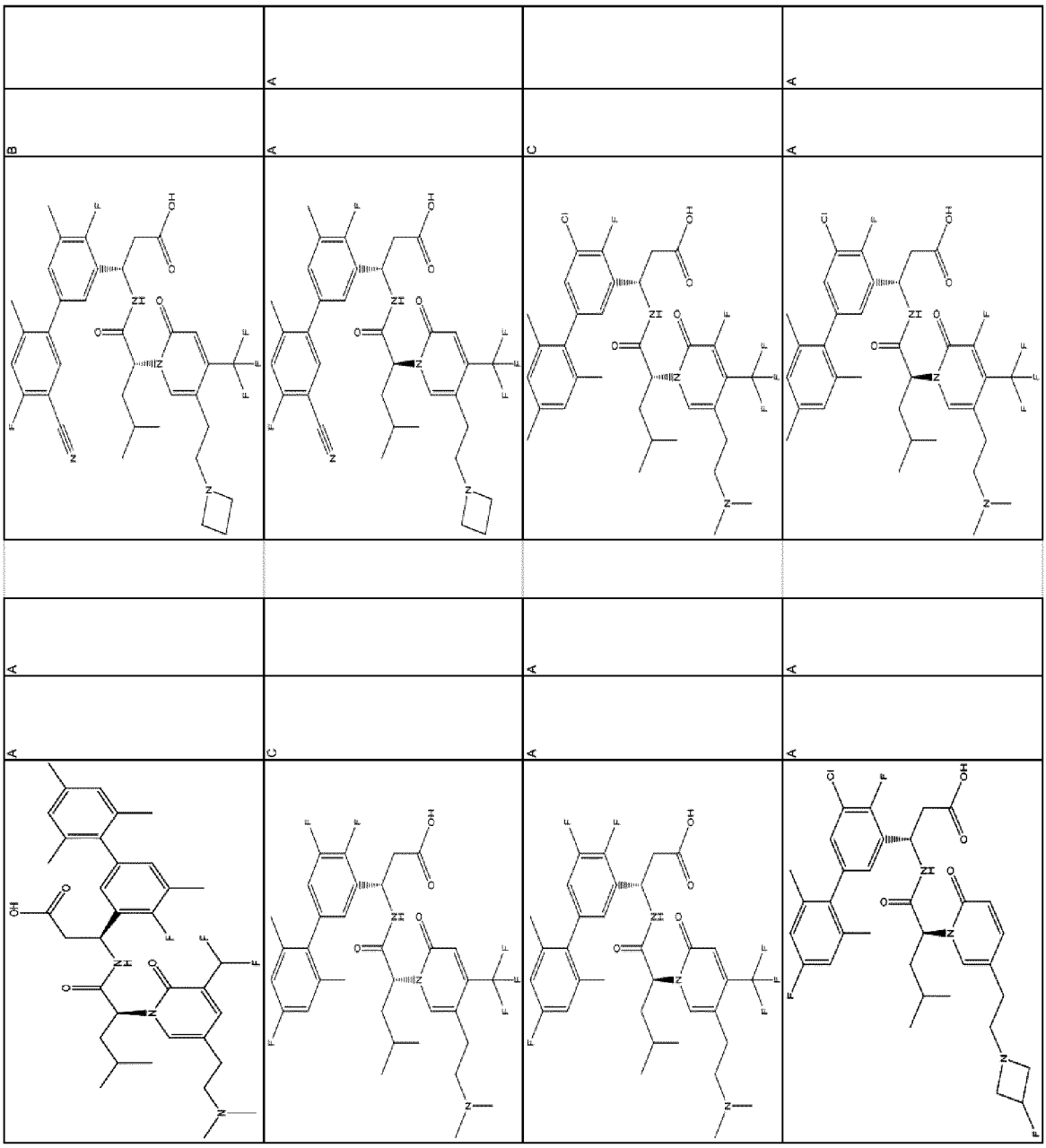
ФИГ. 1 (продолжение)



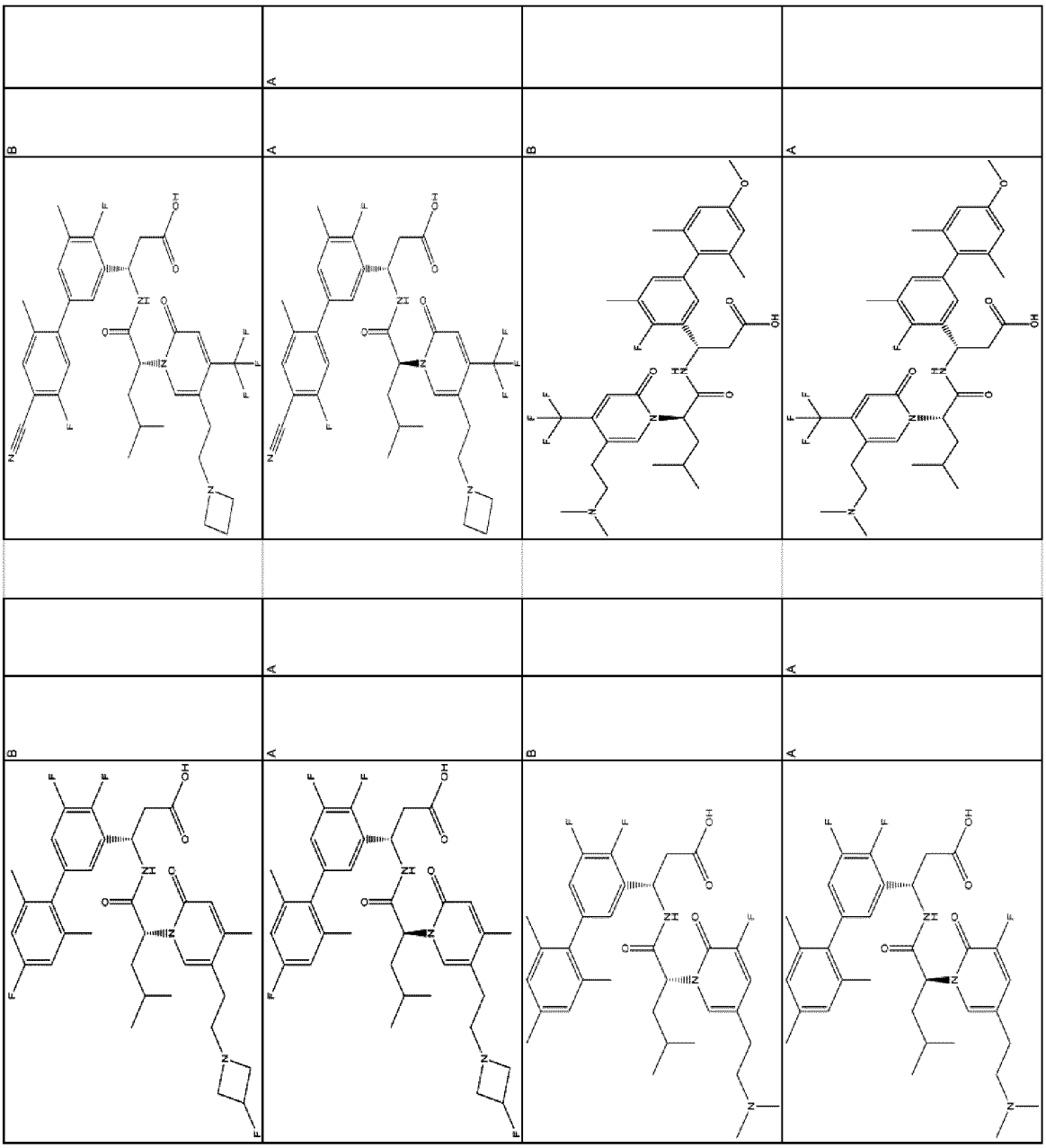
ФИГ. 1 (продолжение)



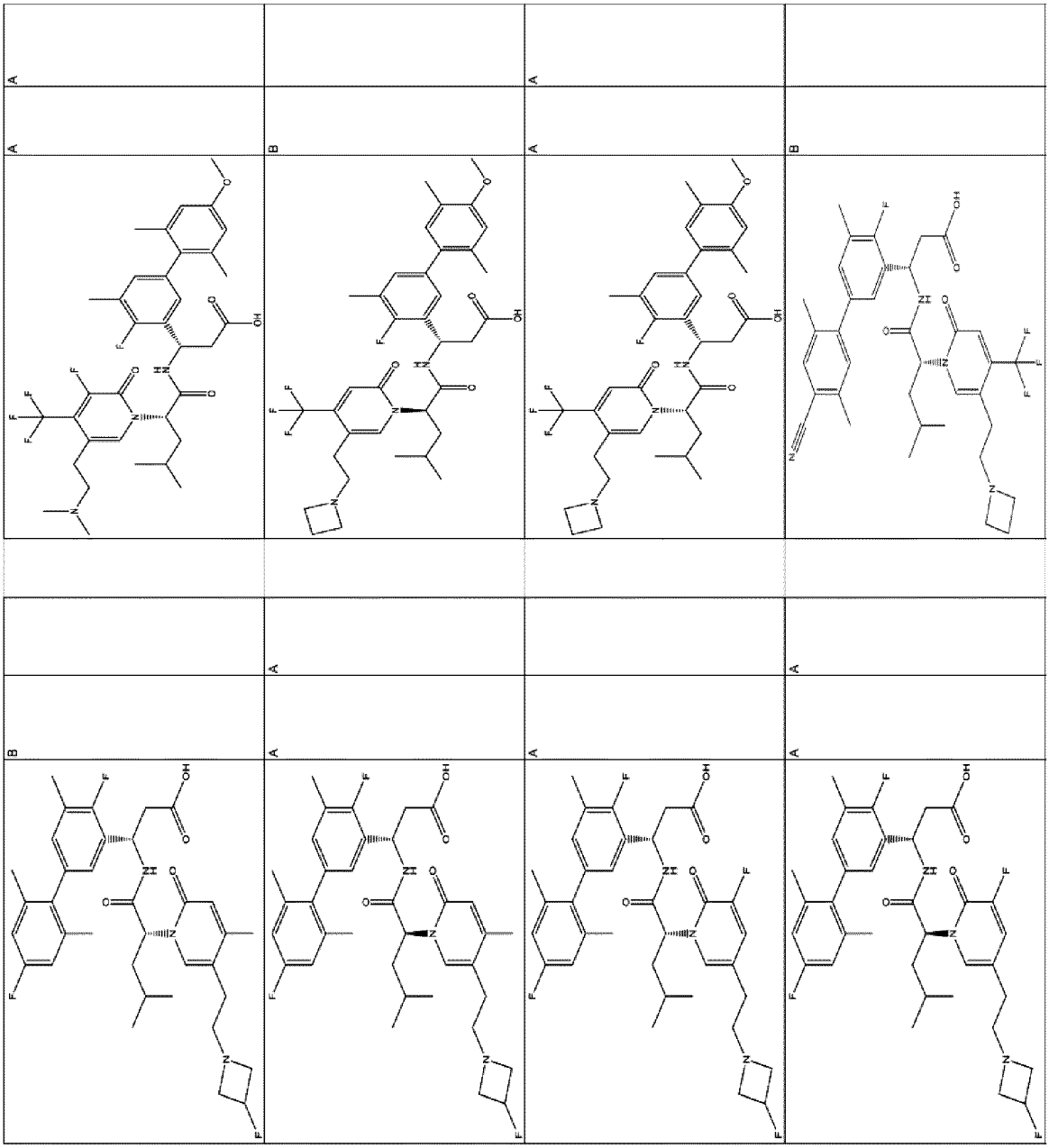
ФИГ. 1 (продолжение)



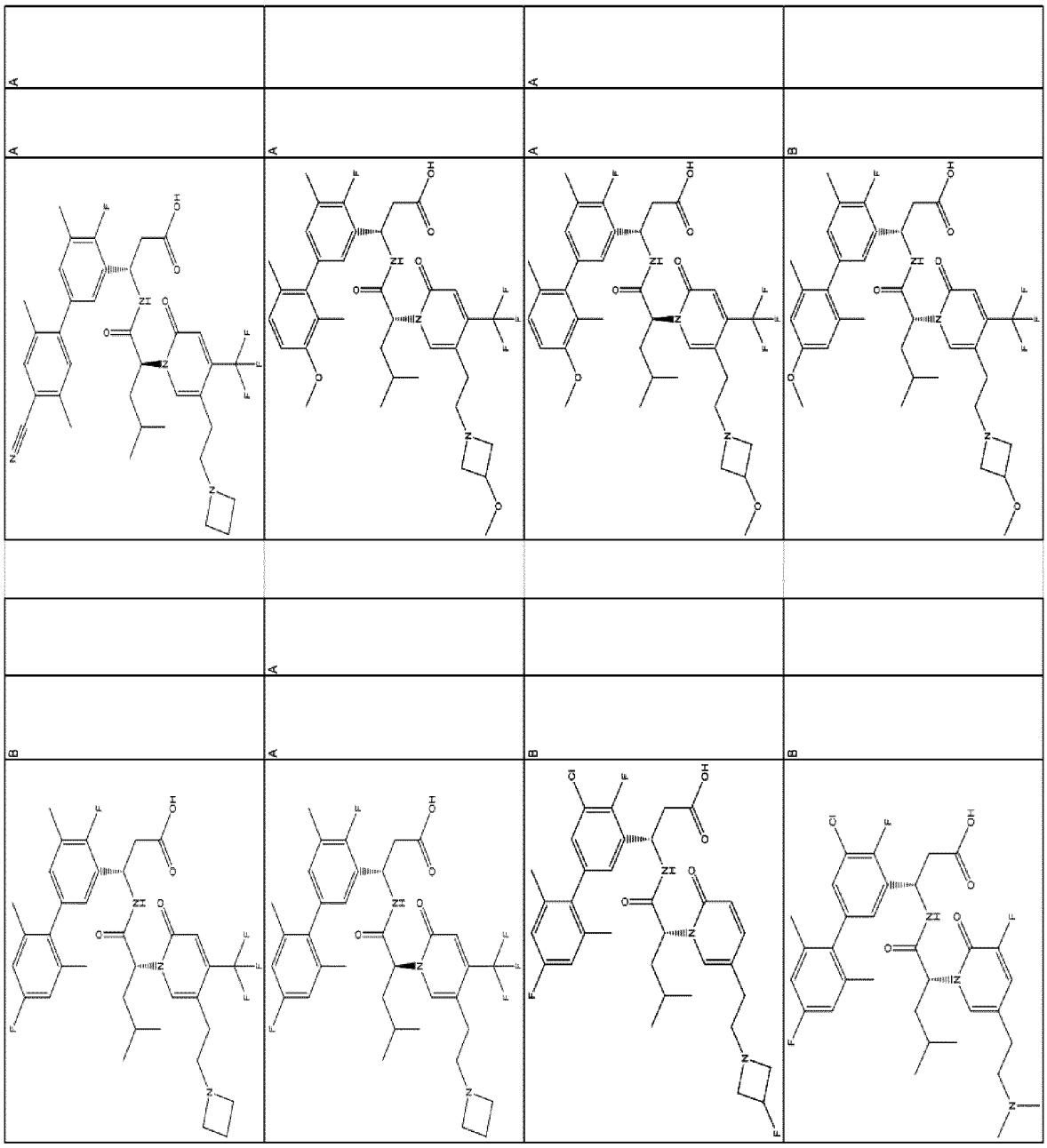
ФИГ. 1 (продолжение)



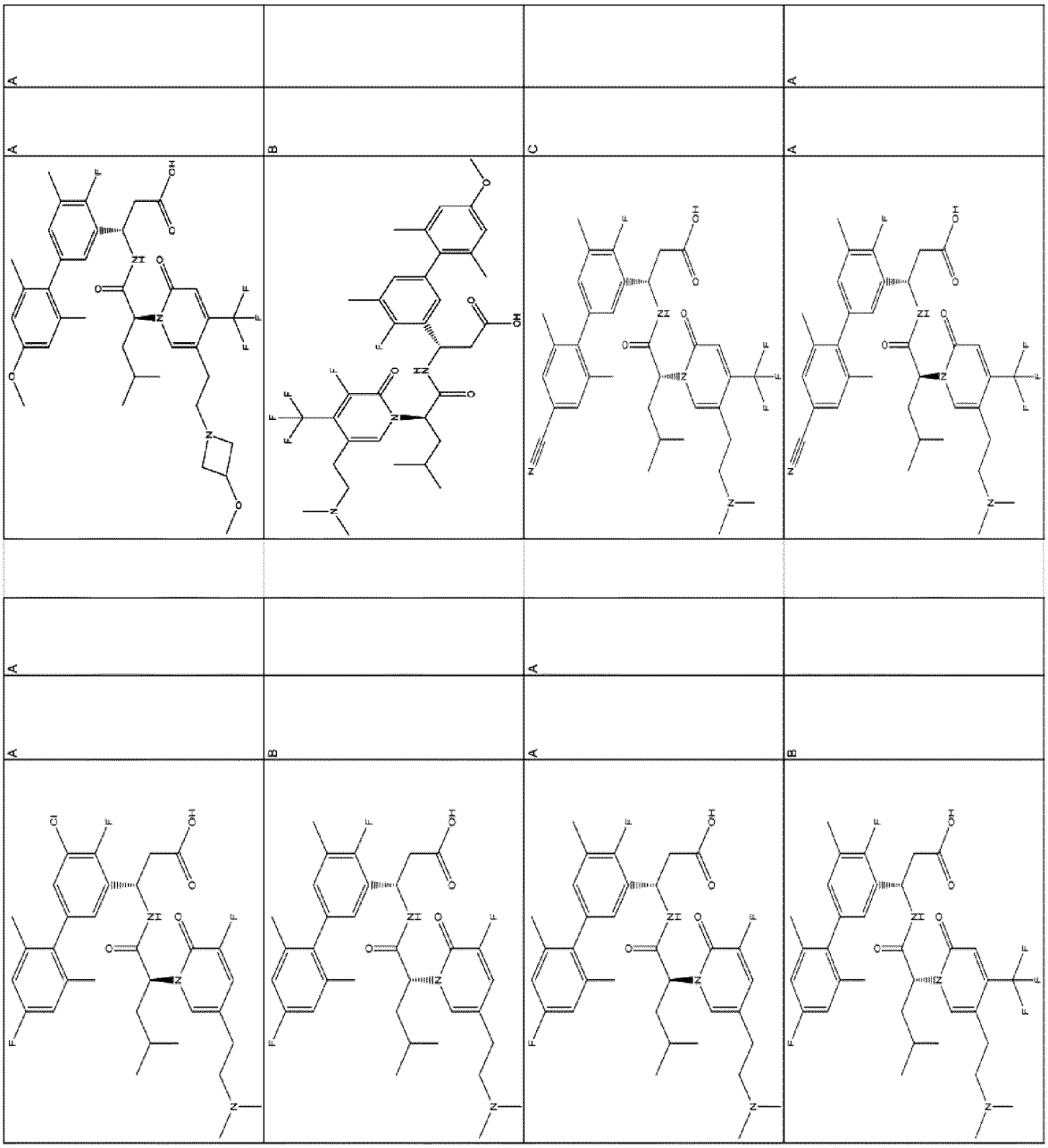
ФИГ. 1 (продолжение)



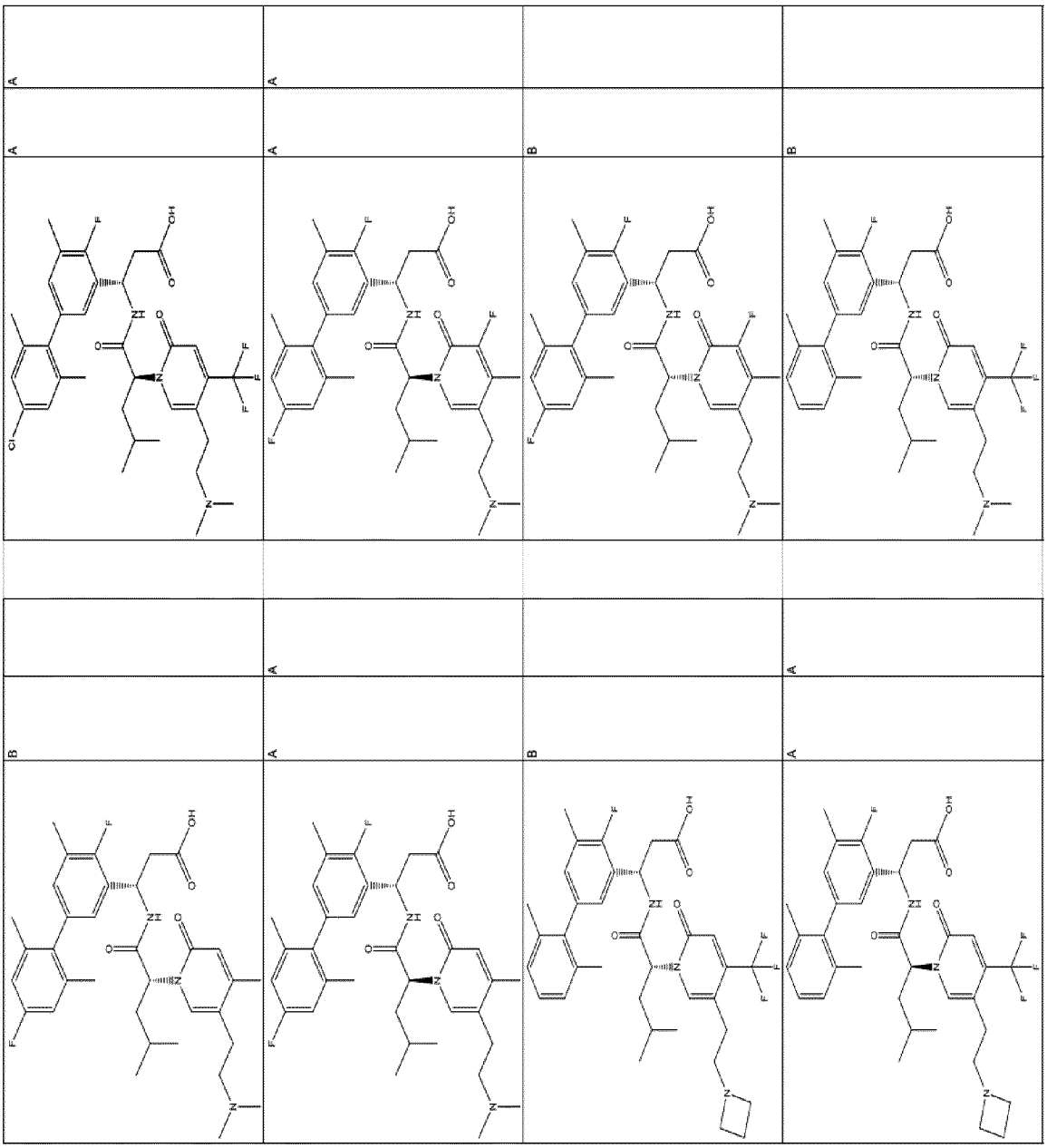
ФИГ. 1 (продолжение)

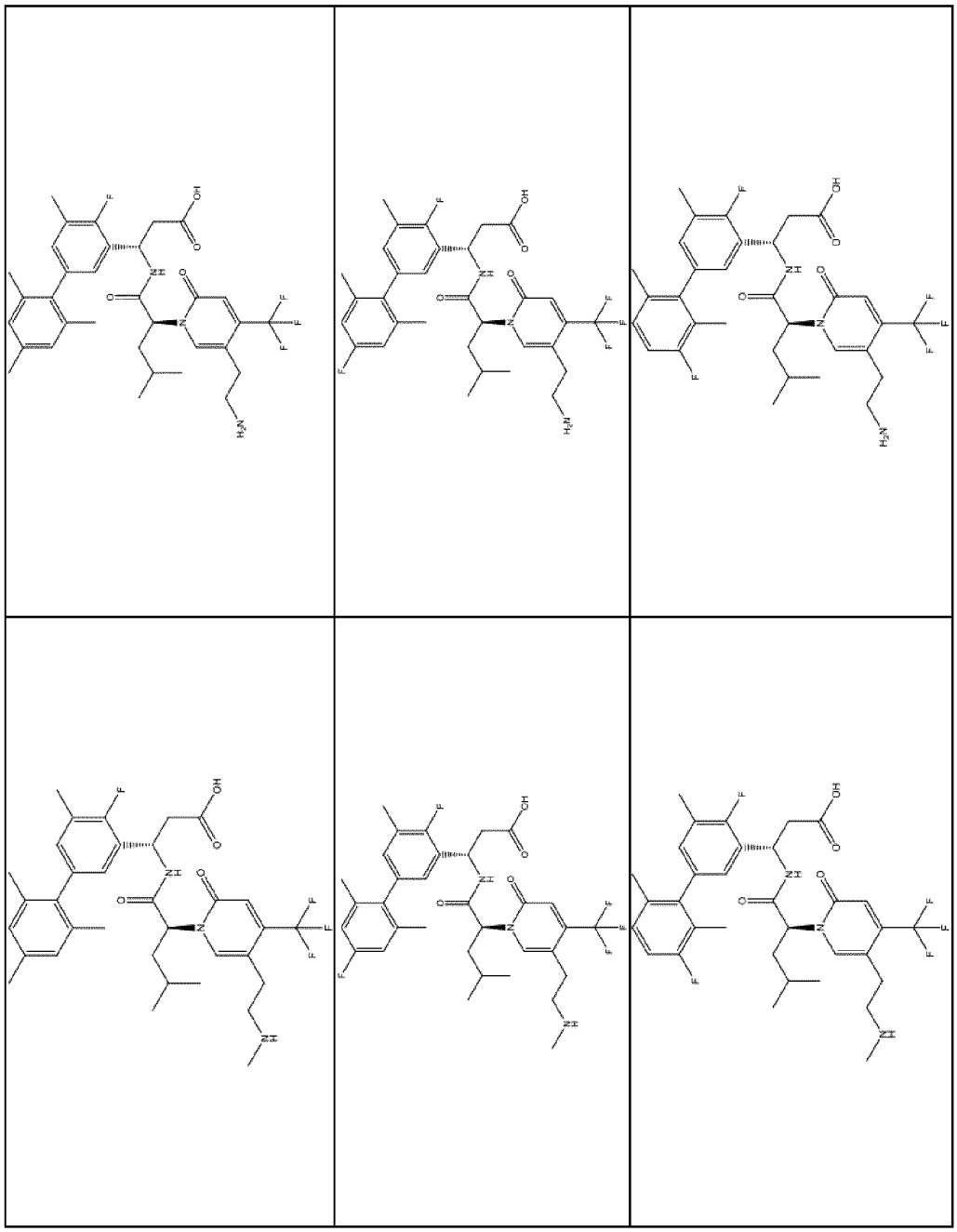


ФИГ. 1 (продолжение)



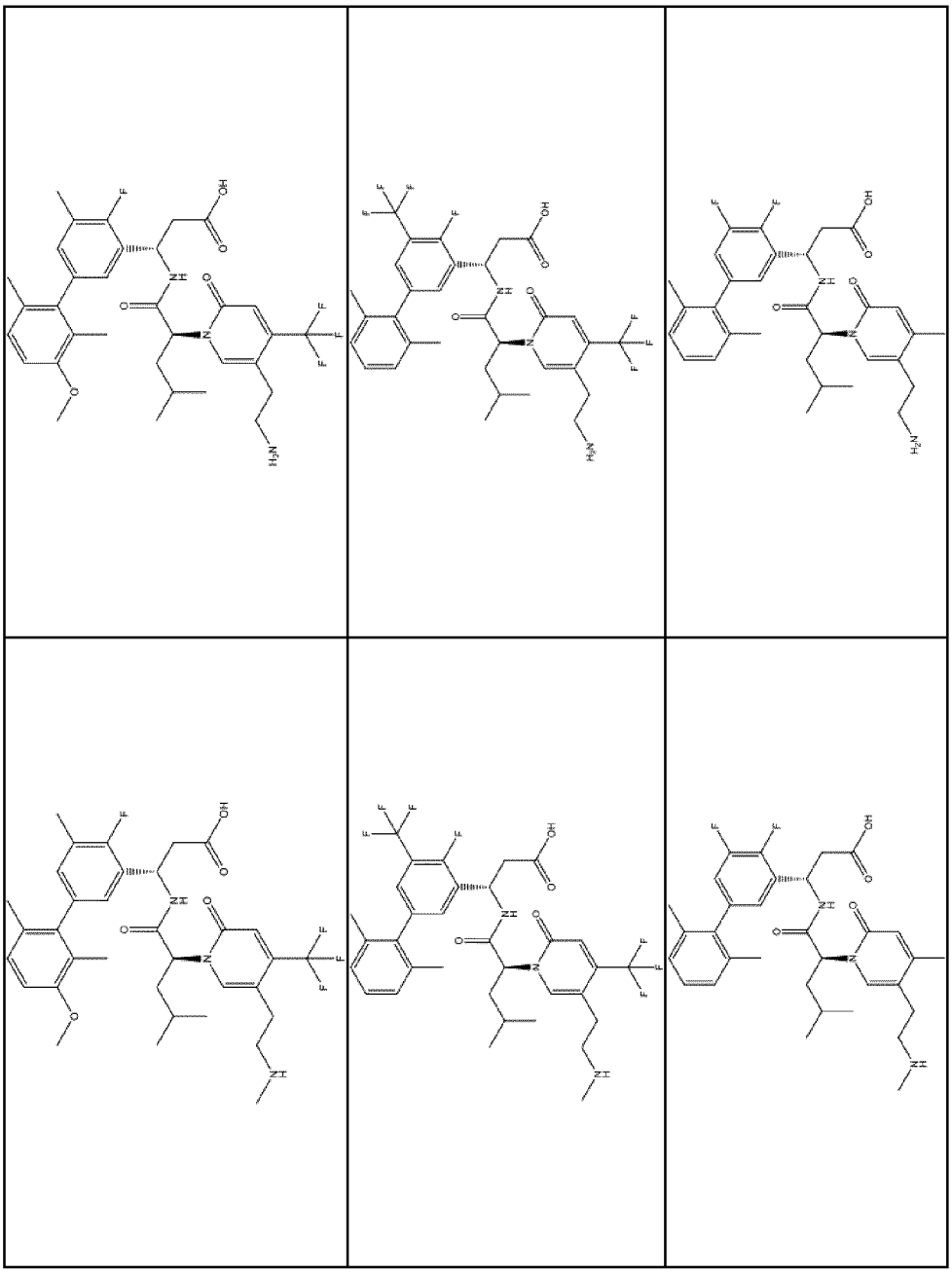
ФИГ. 1 (продолжение)



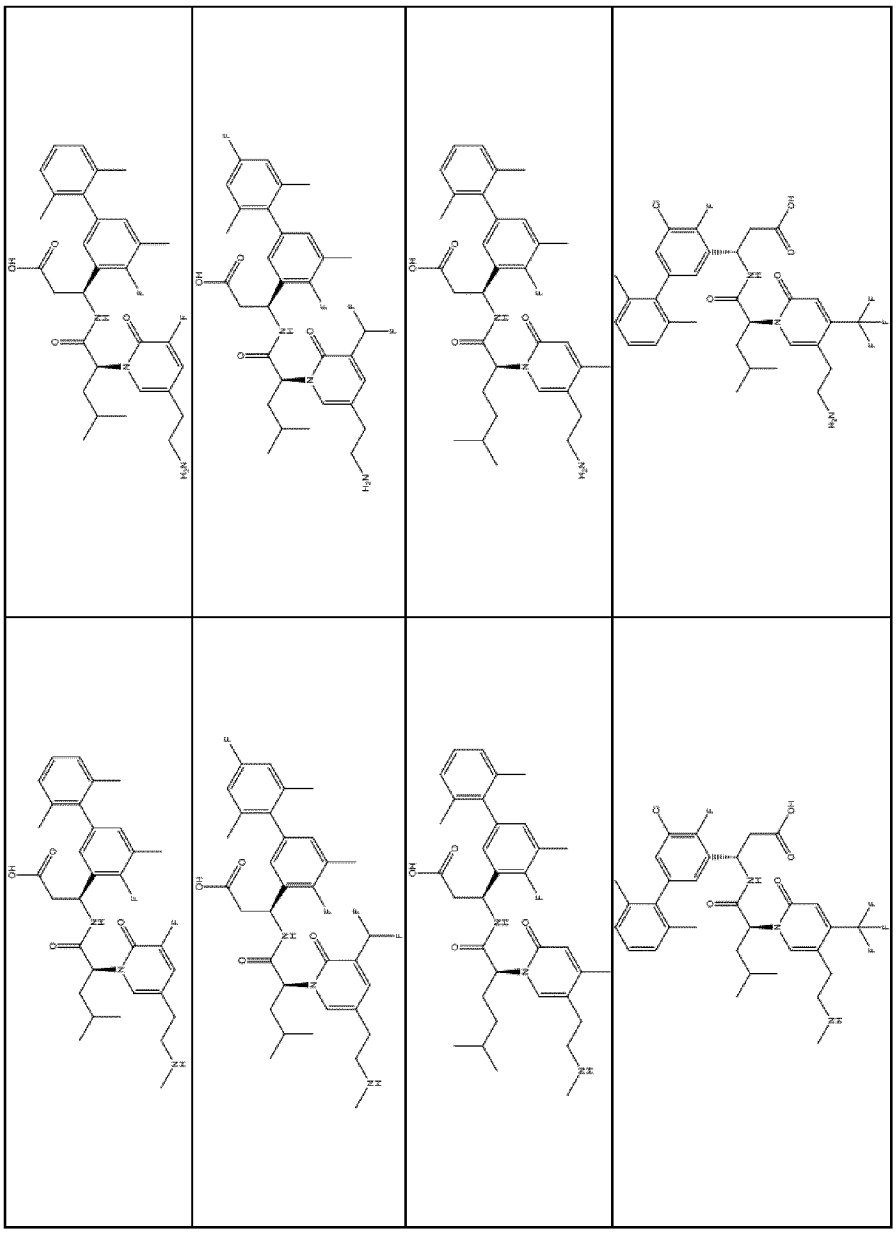


ФИГ. 2

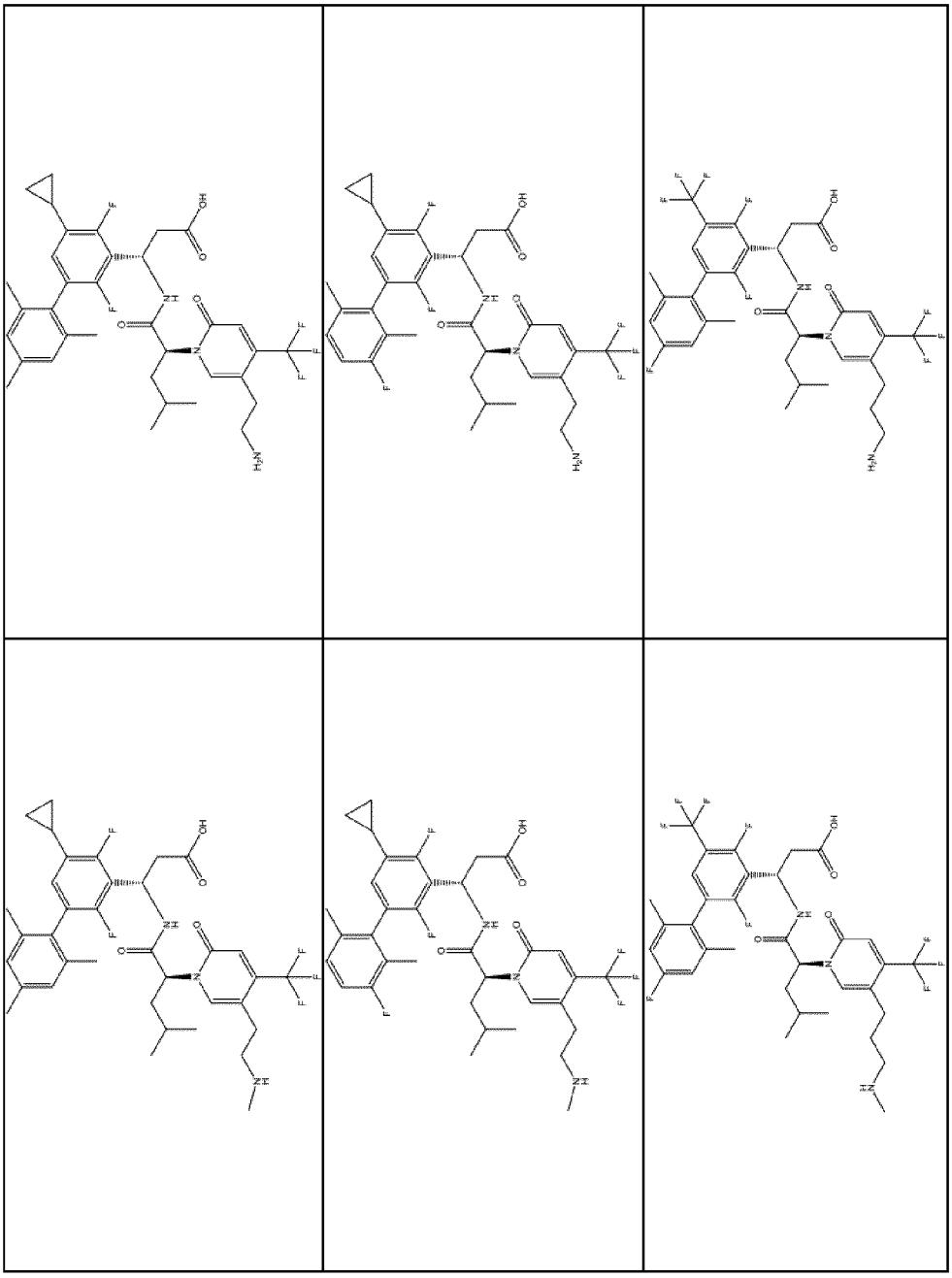
ФИГ. 2 (продолжение)

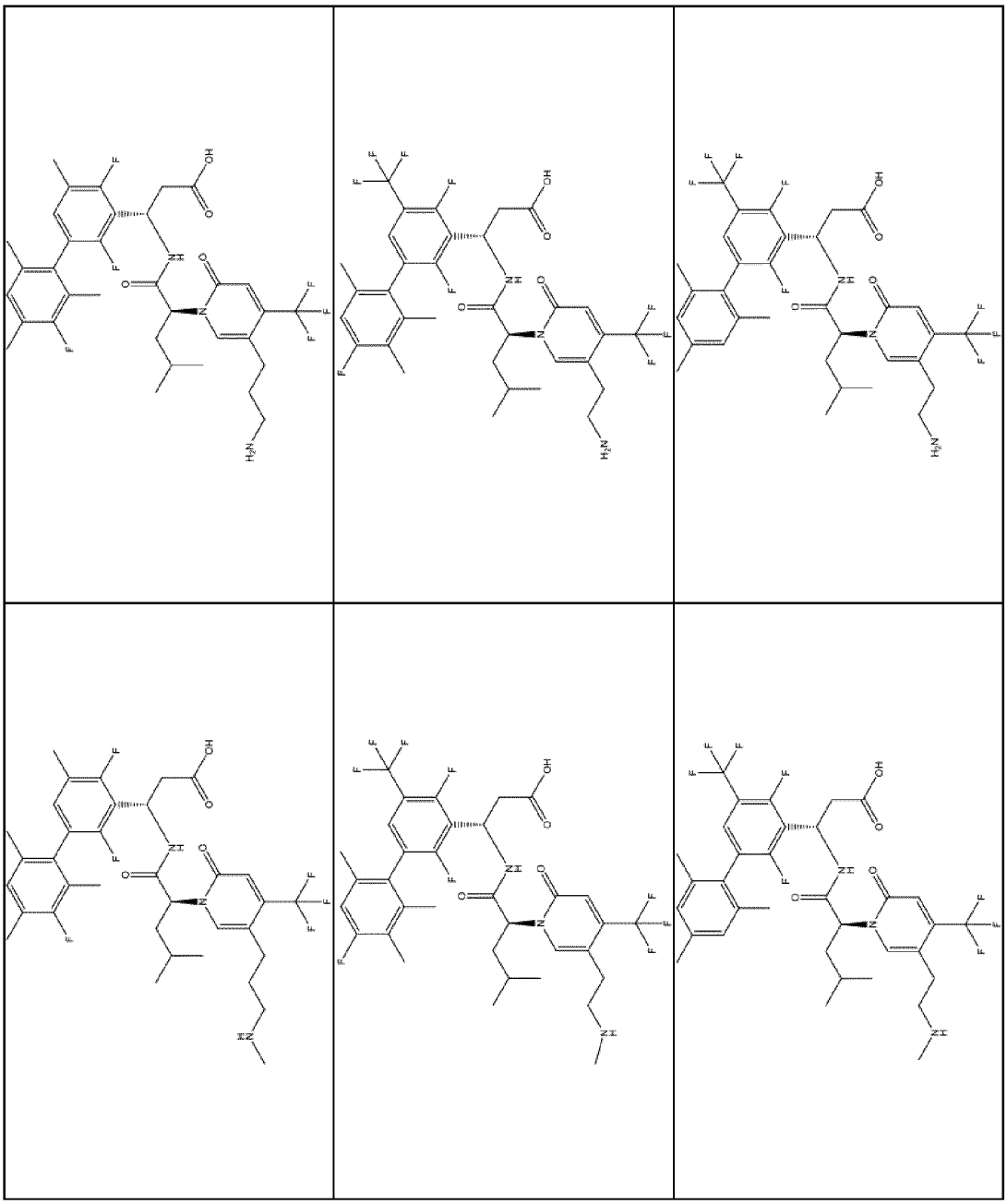


ФИГ. 2 (продолжение)

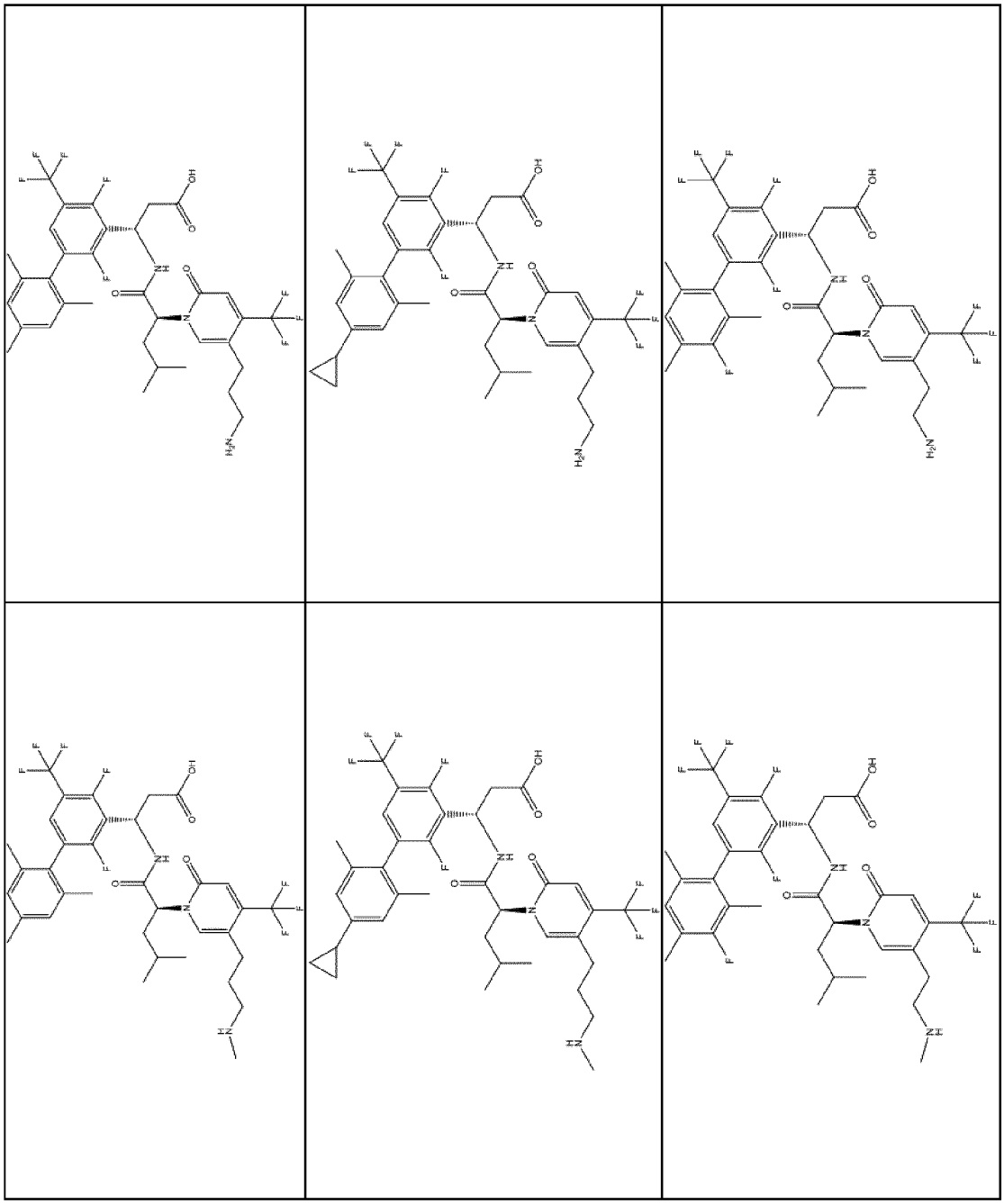


ФИГ. 2 (продолжение)



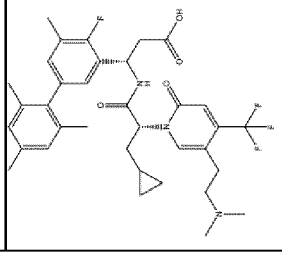
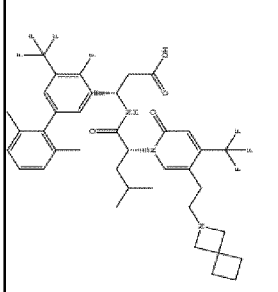
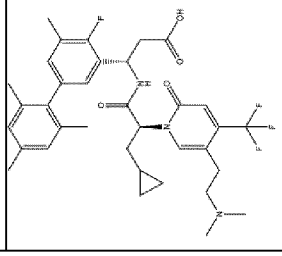
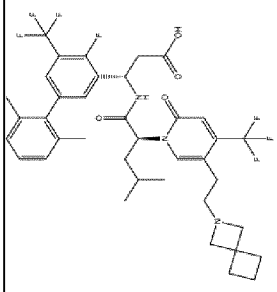
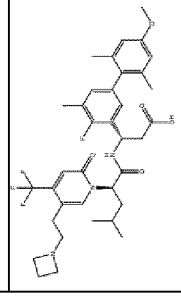
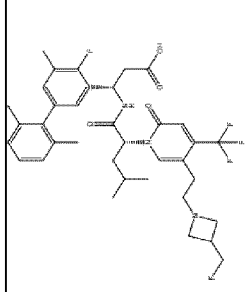


ФИГ. 2 (продолжение)

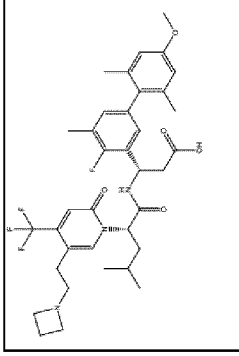
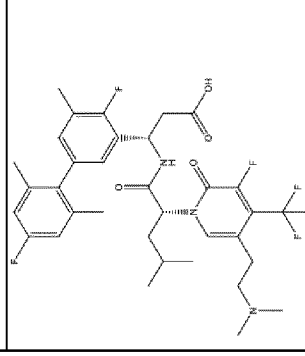
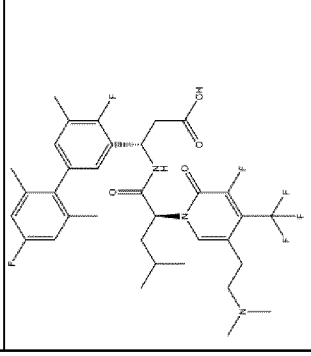


ФИГ. 2 (продолжение)

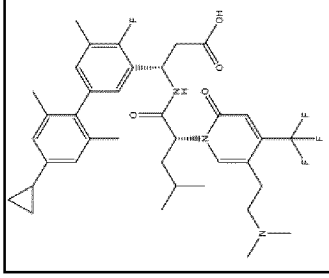
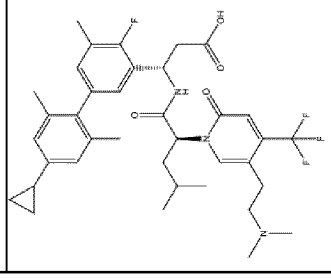
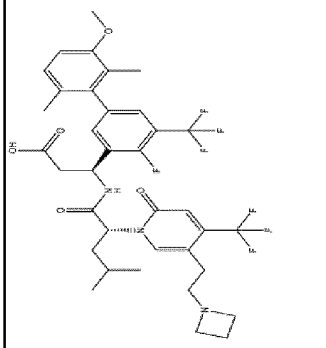
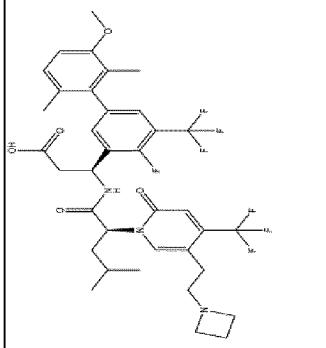
ФИГ. 3

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]		Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B				C	
	A	A			A	B
	B				A	

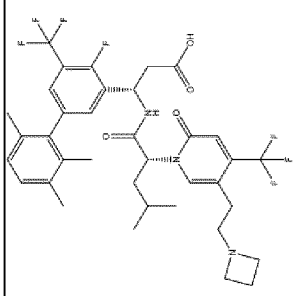
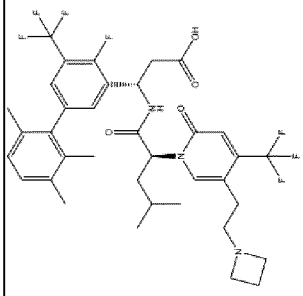
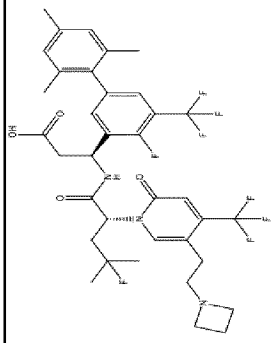
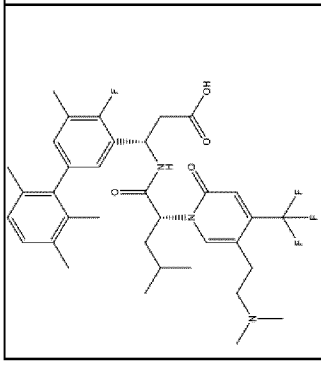
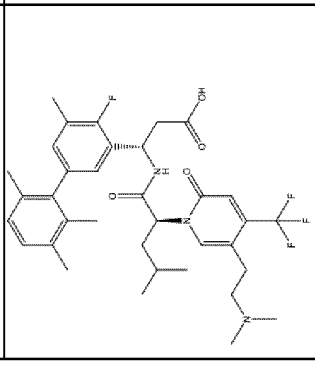
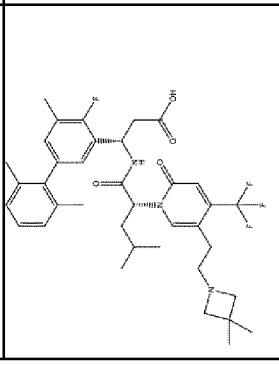
ФИГ. 3 (продолжение)

	A	A		A	A
	B			C	A
	A	A		A	A

ФИГ. 3 (продолжение)

C	A		A	C	A		B
							

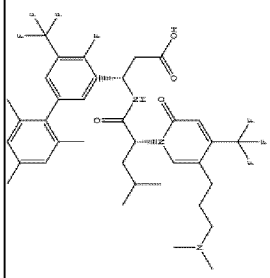
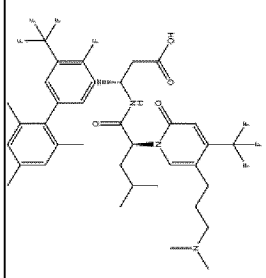
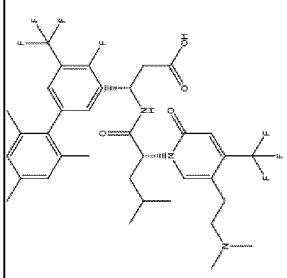
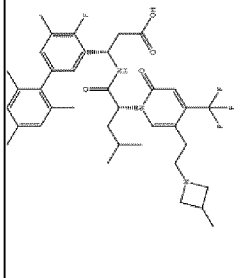
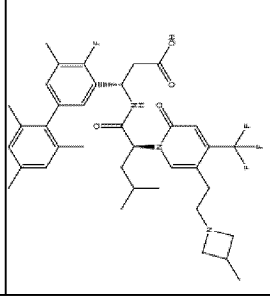
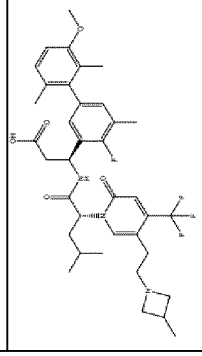
ФИГ. 3 (продолжение)

	B				
C	A	C			
					
	A				
C	A	C			
					

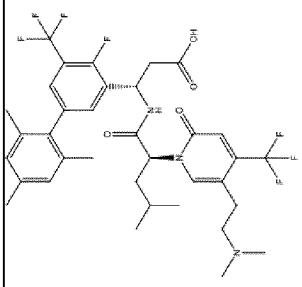
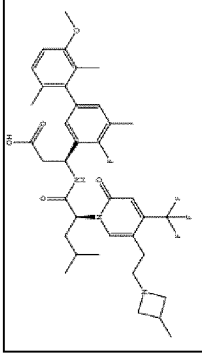
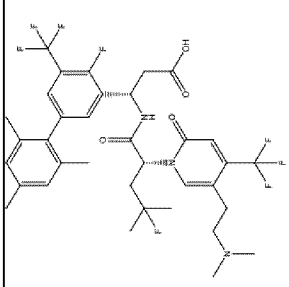
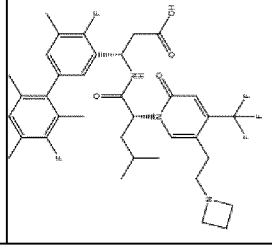
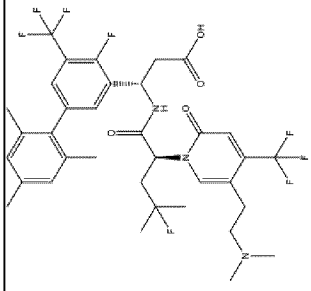
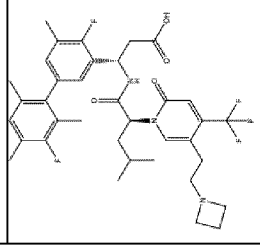
ФИГ. 3 (продолжение)

B	B	A	B	B	B
C	C	A	C	B	A
A	A	A	A	A	B

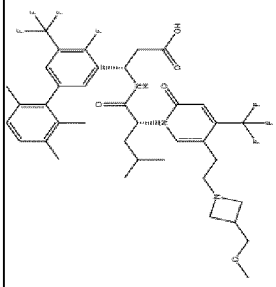
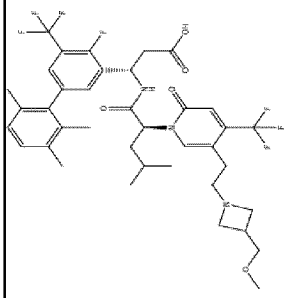
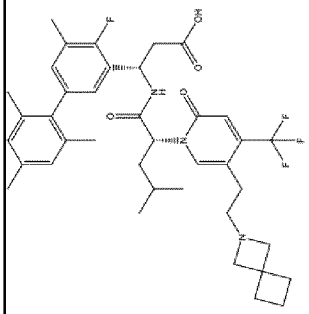
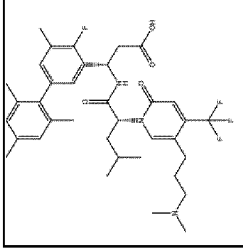
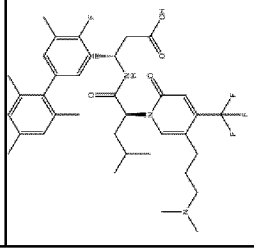
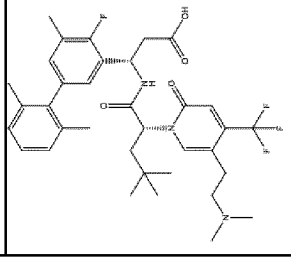
ФИГ. 3 (продолжение)

	B			
C	B	C		
				
	A			
C	A	C		
				

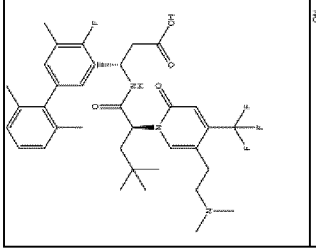
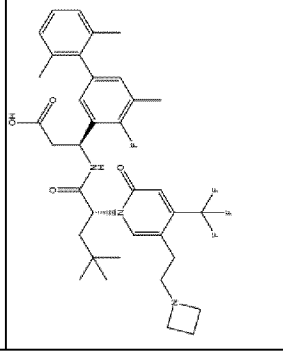
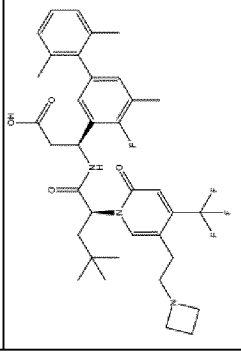
ФИГ. 3 (продолжение)

B	B		A	B	
B	C			C	
B	B		A	B	

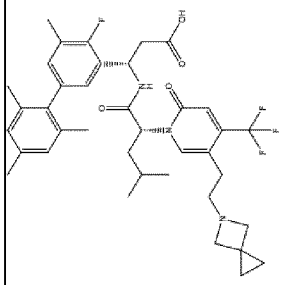
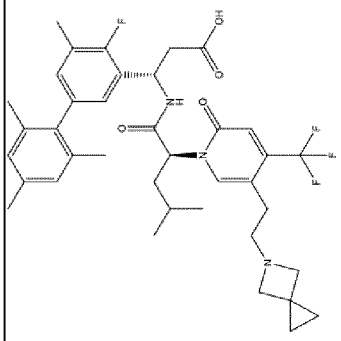
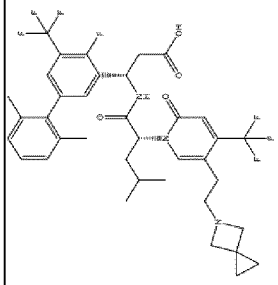
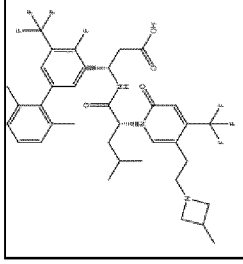
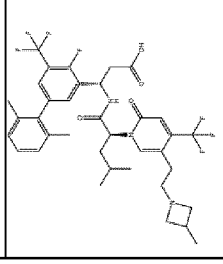
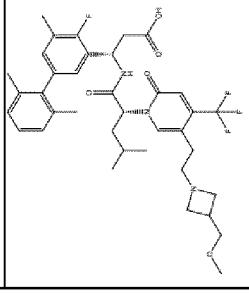
ФИГ. 3 (продолжение)

		B		
C		B		C
				
C		A		
C		B		C
				

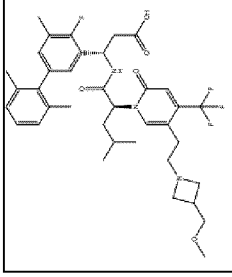
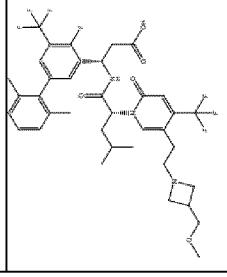
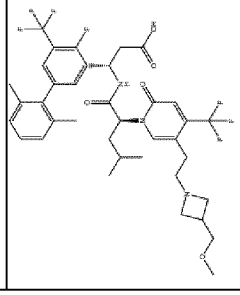
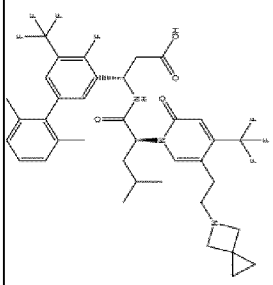
ФИГ. 3 (продолжение)

	A	A		B	B
	C	A		C	B
	A	A		A	B

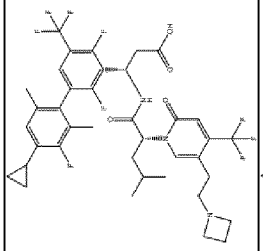
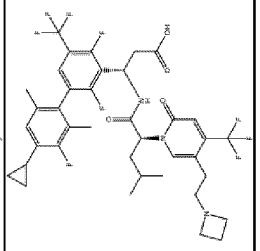
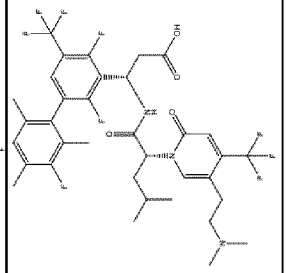
ФИГ. 3 (продолжение)

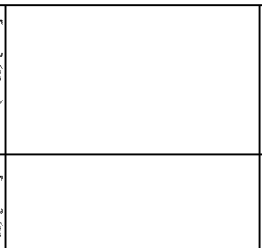
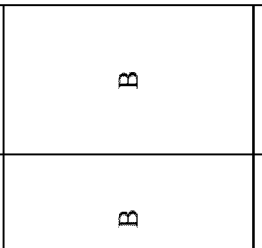
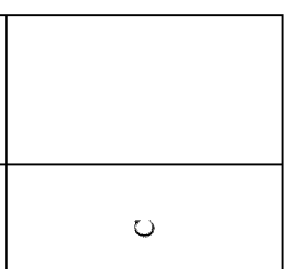
		B			
C		A		C	
					
		B			
C		A		C	
					

ФИГ. 3 (продолжение)

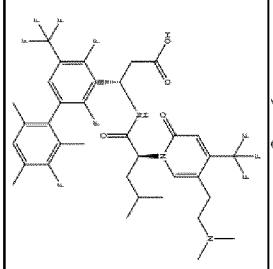
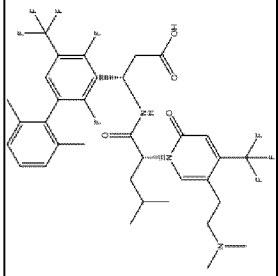
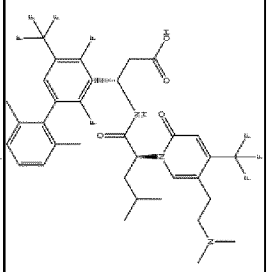
	A	A		A	B
	C	A			
	A	B			
					A	B

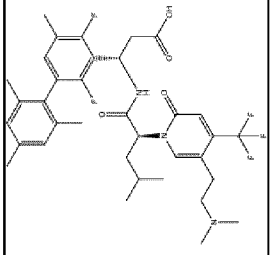
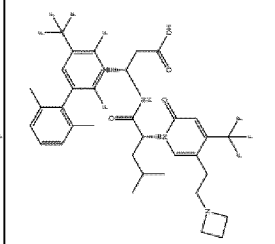
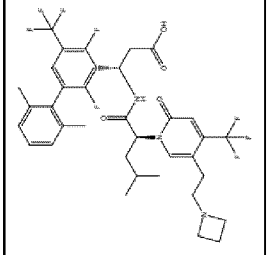
ФИГ. 4

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	B	A
	C	

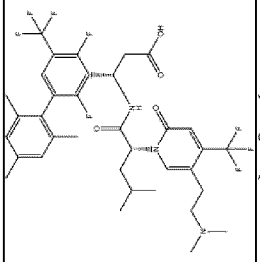
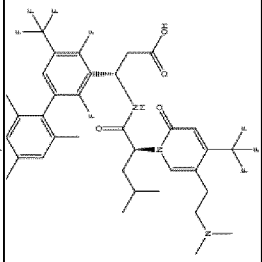
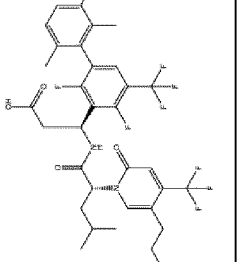
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
		
	B	B
	C	

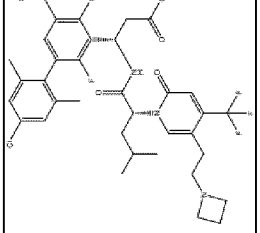
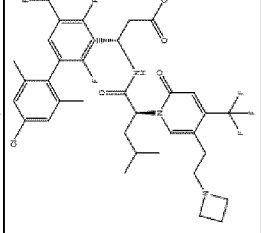
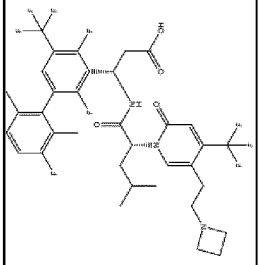
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
		
	B	B

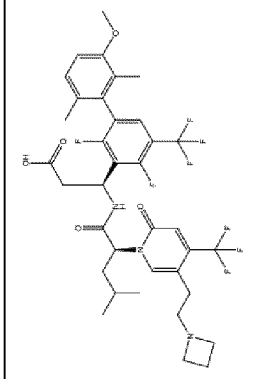
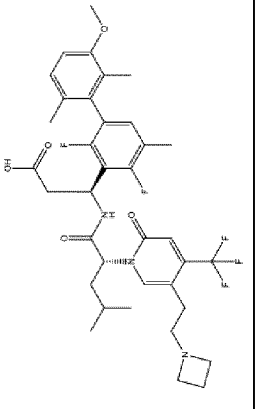
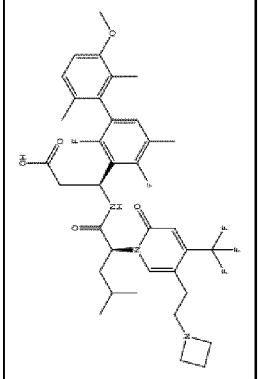
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	A
	C	
	A	B

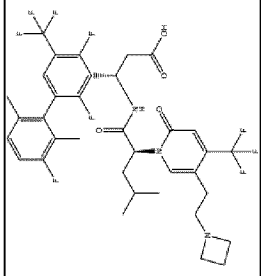
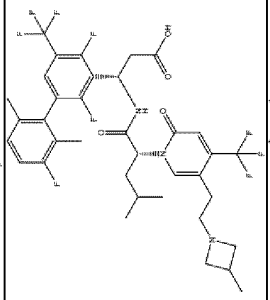
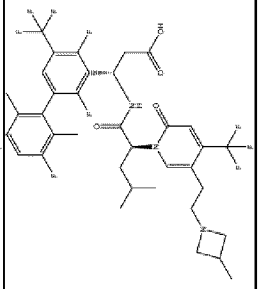
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	B	B
	C	

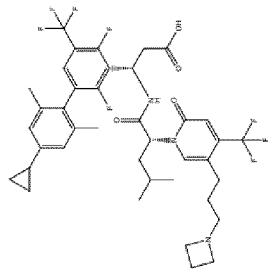
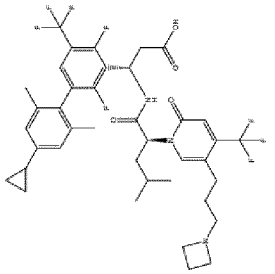
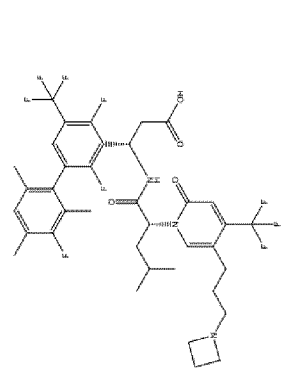
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	
	B	B
		

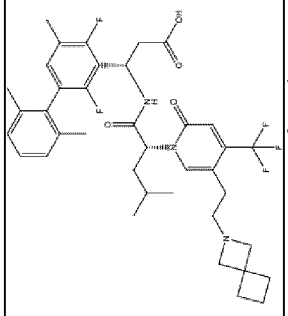
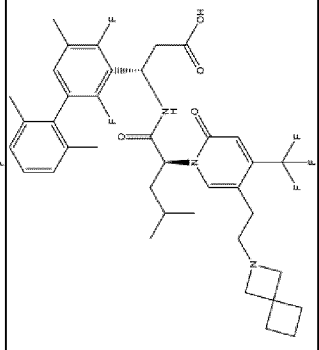
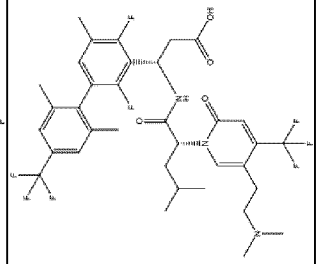
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	
	B	A

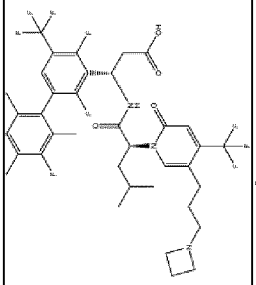
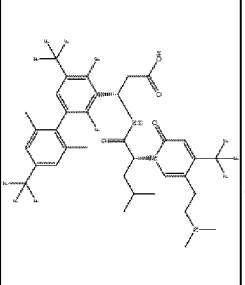
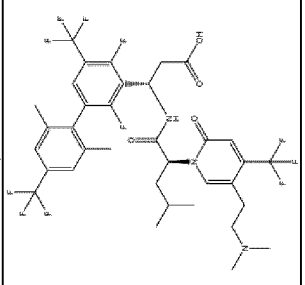
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
		
	B	B

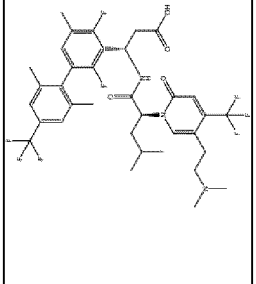
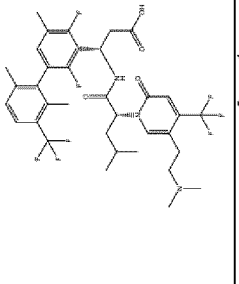
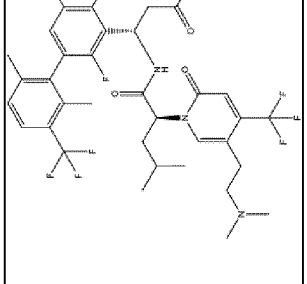
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	
	B	B
	C	

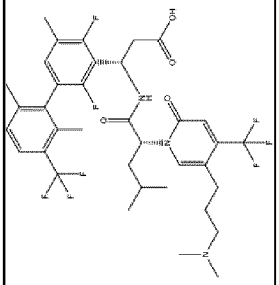
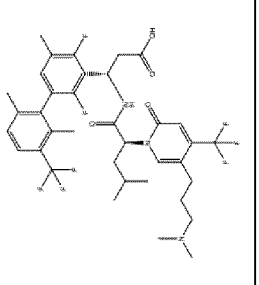
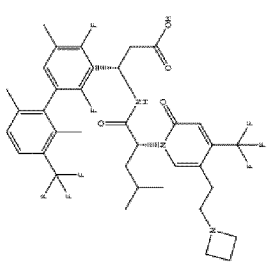
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	A	A
	C	

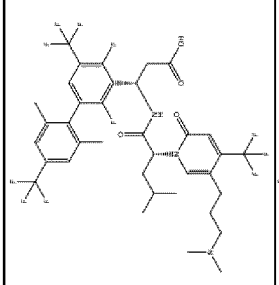
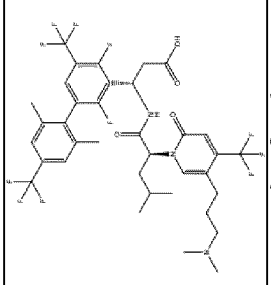
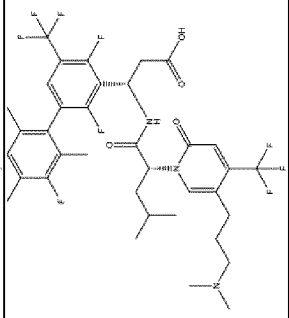
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	A	B
	C	
	A	B

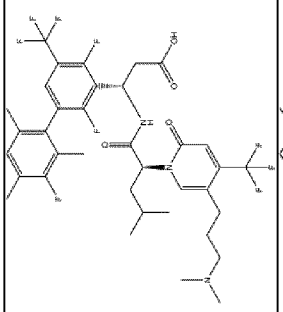
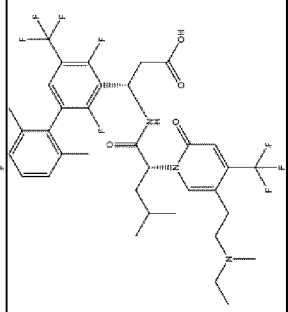
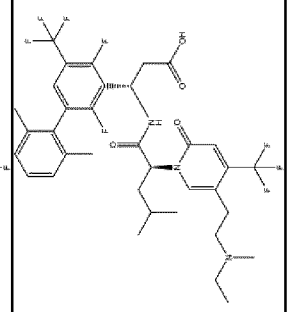
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	
	B	B

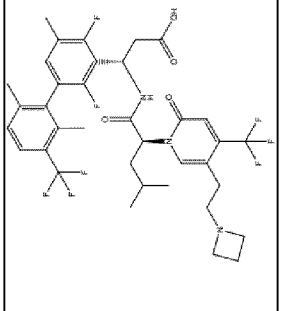
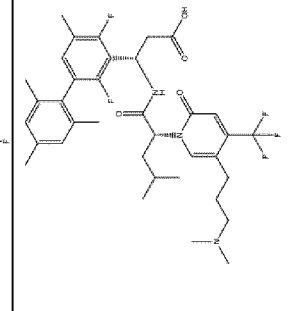
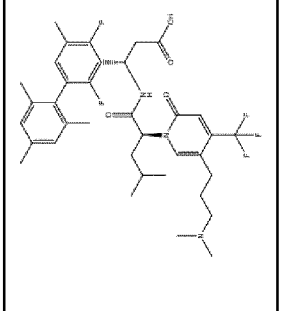
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	A	
	C	

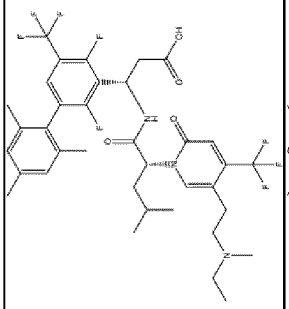
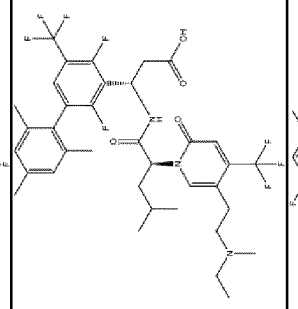
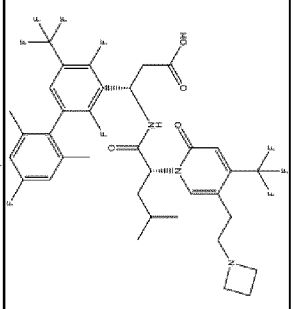
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	B	B
	C	

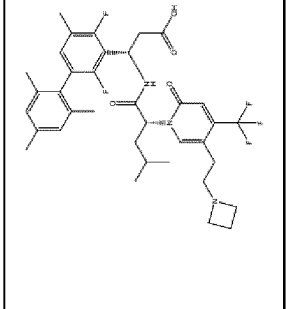
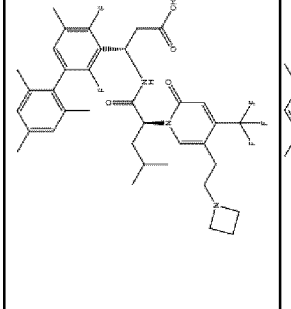
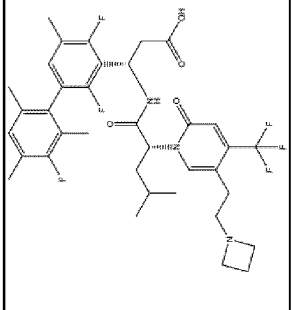
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	
	A	B

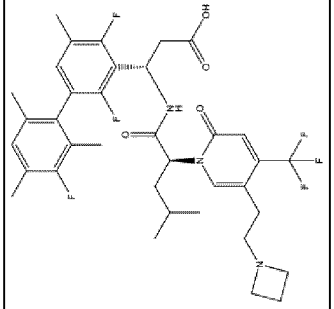
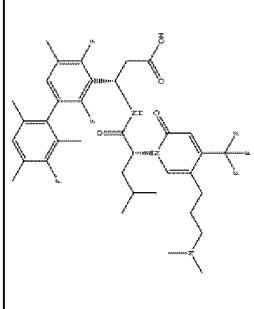
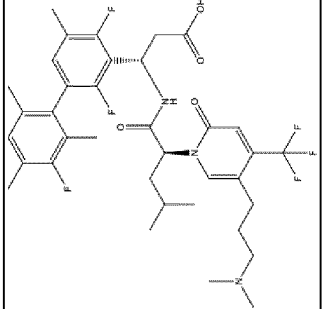
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	
	B	A

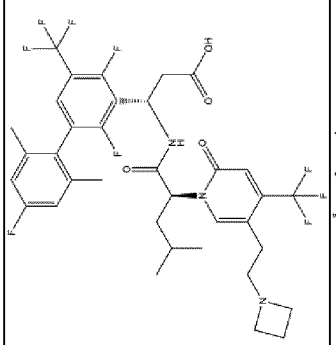
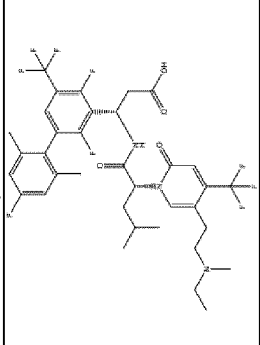
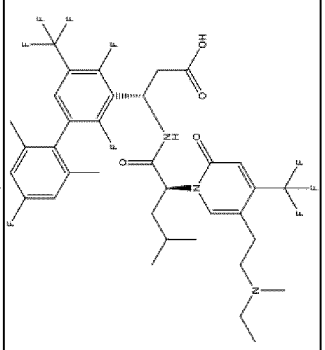
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	B	B
	C	

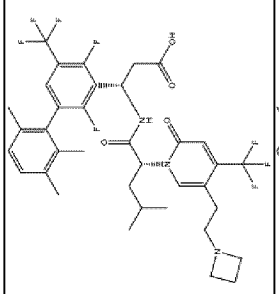
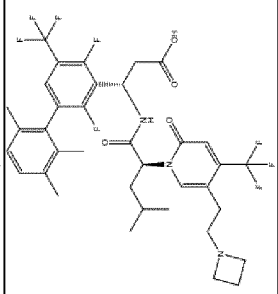
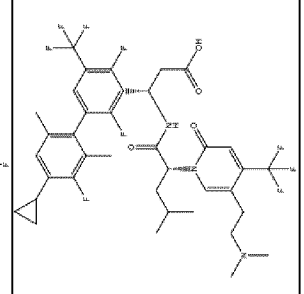
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	A	A
	C	

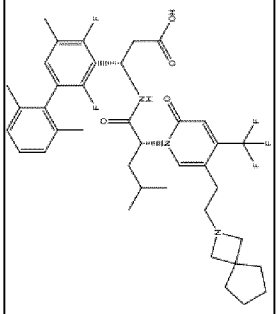
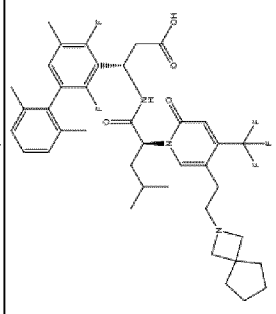
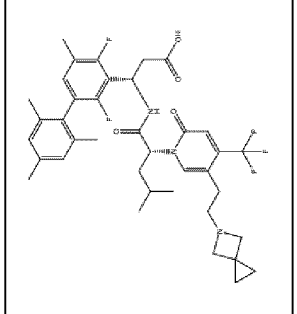
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	A	B
	C	
	A	B

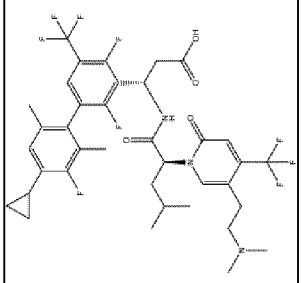
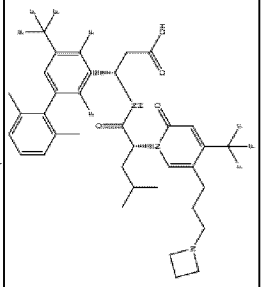
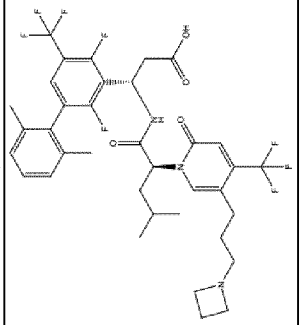
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	A	B
	C	
	B	B

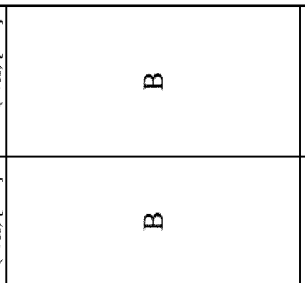
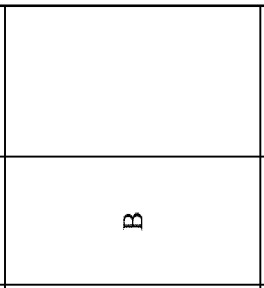
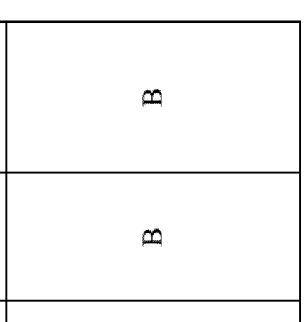
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	
	B	B
	C	

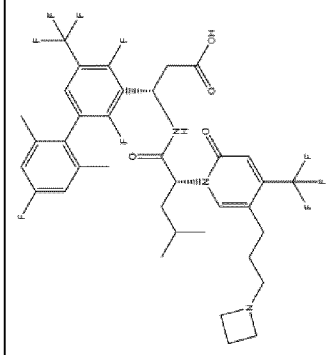
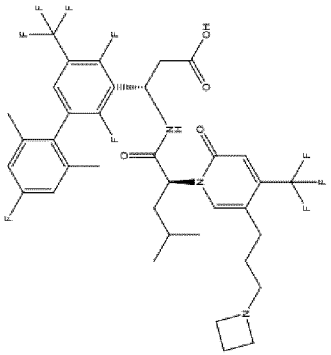
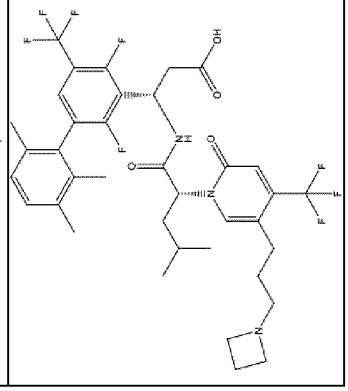
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	A	B
	B	

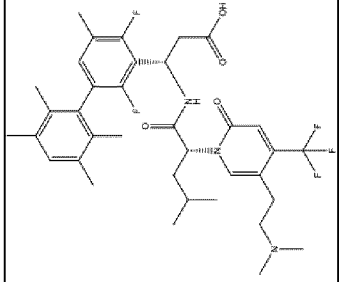
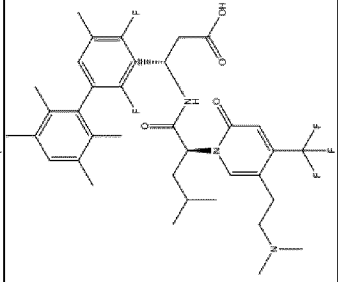
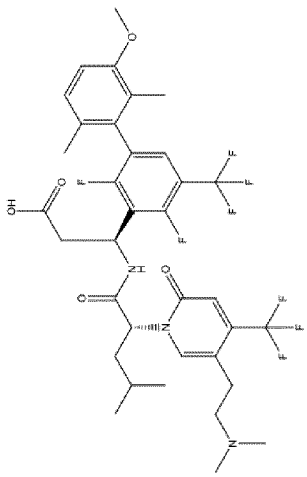
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	A	B
	C	
	B	B

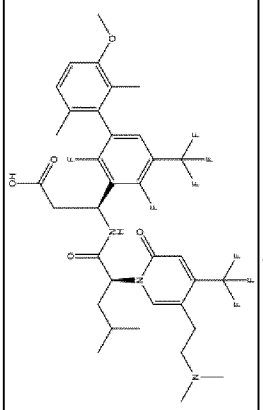
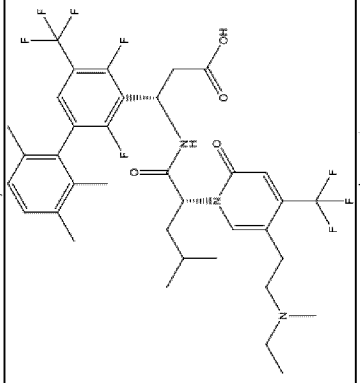
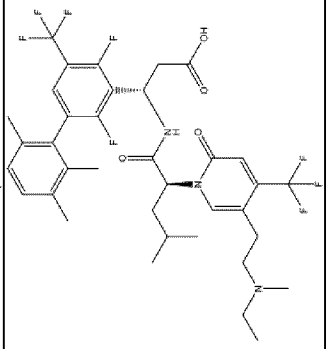
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	B	
	B	B

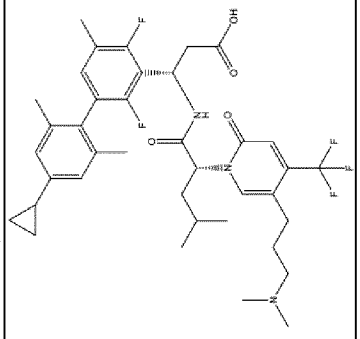
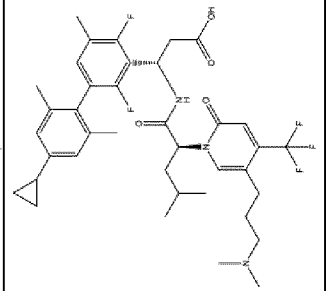
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	B	B
	C	

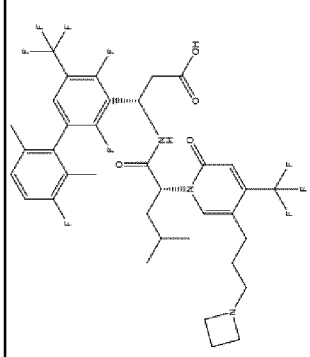
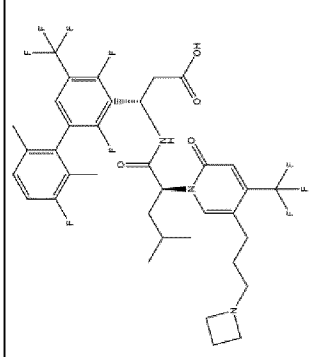
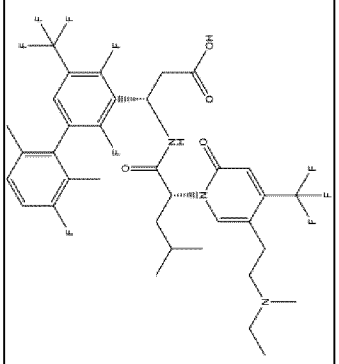
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	A	B
	C	

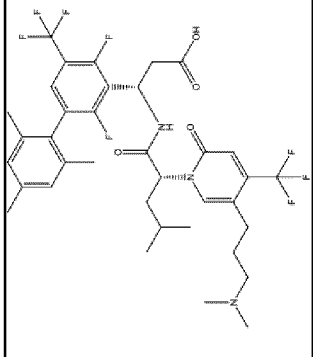
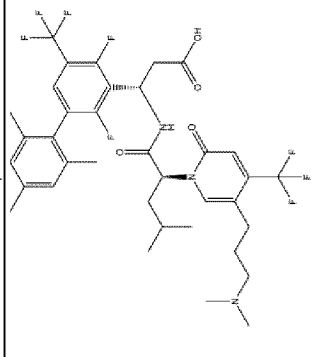
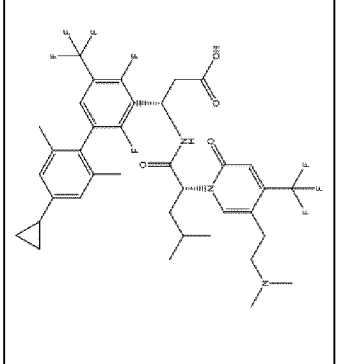
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	B	
	B	B

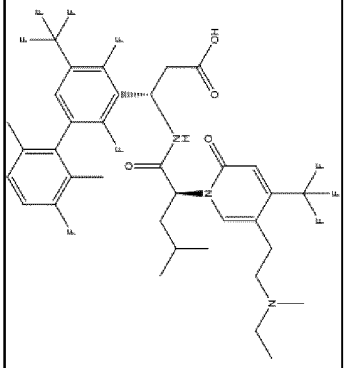
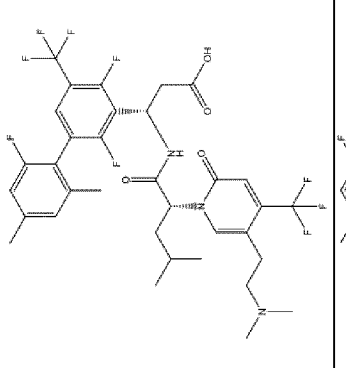
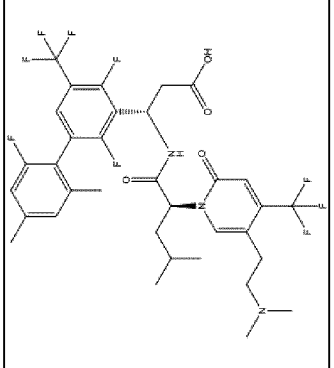
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	B	
	B	B

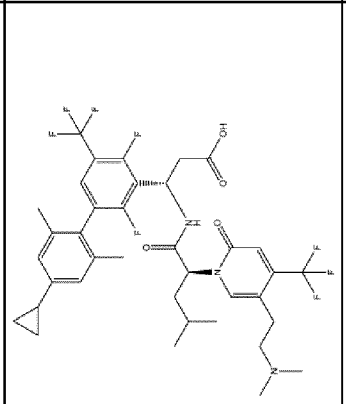
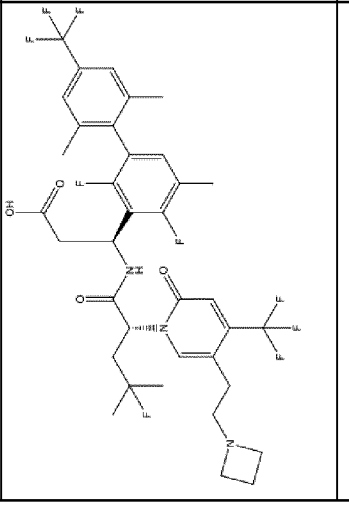
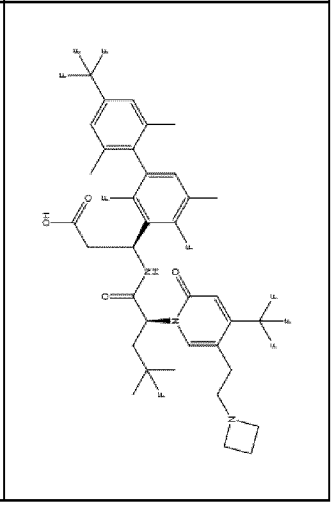
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	B	B
	C	

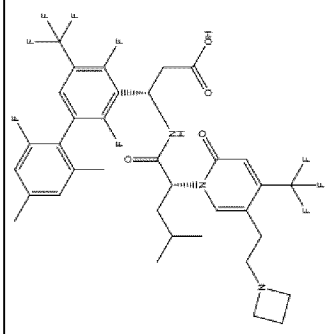
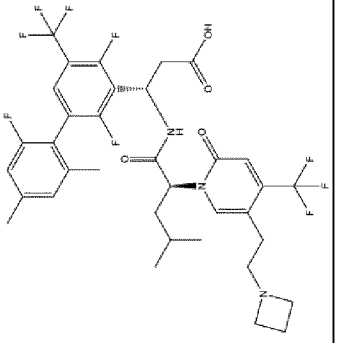
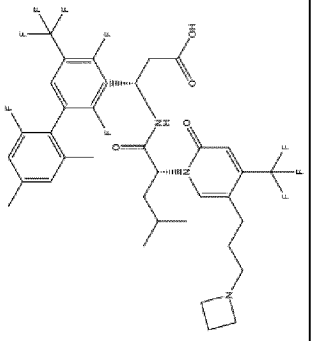
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	B	B
	C	

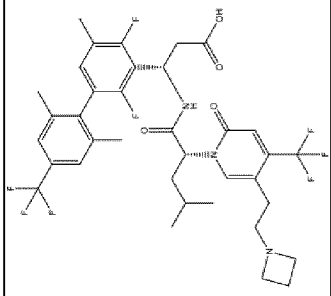
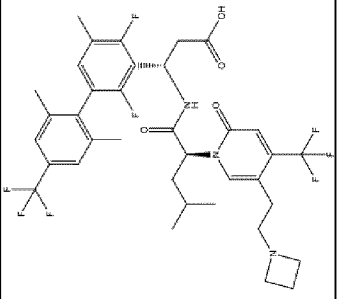
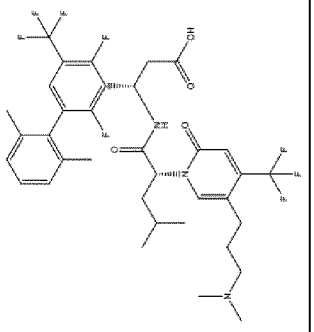
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	
	A	B

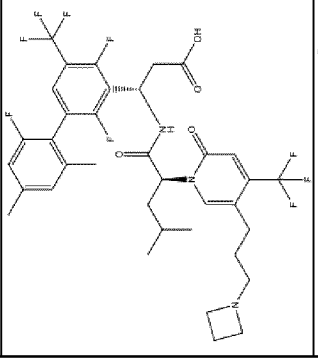
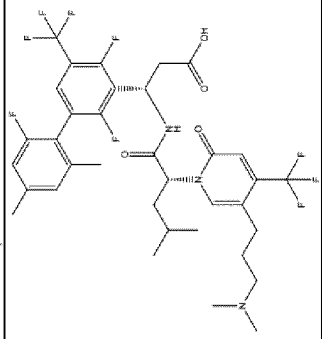
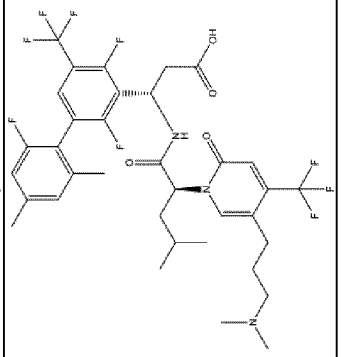
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	
	B	

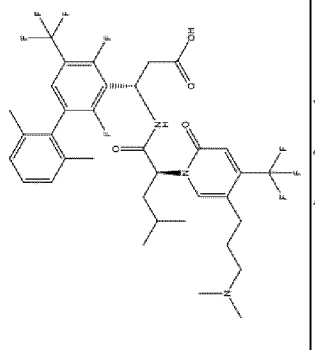
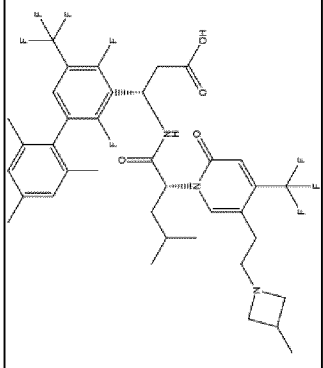
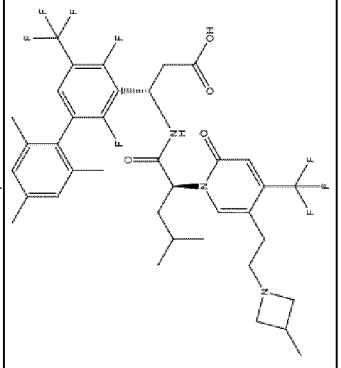
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	B	B
	C	

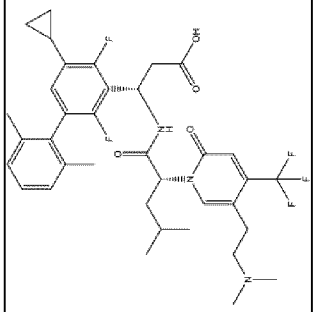
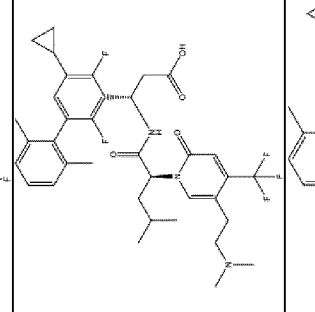
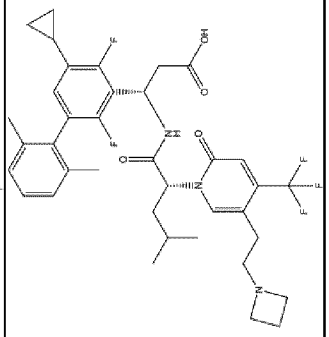
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	
	B	B
	C	

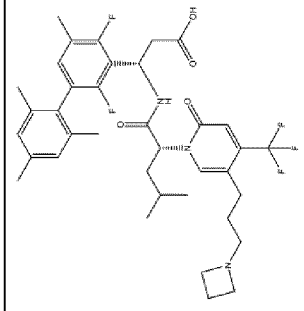
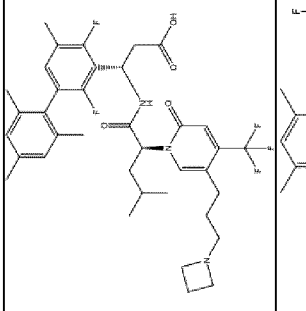
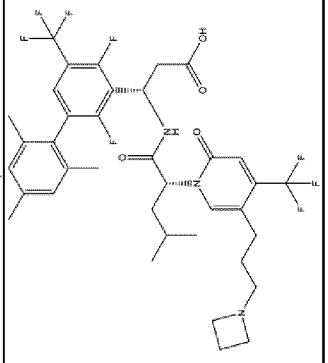
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	
	B	B

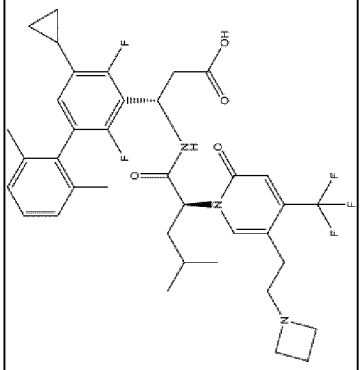
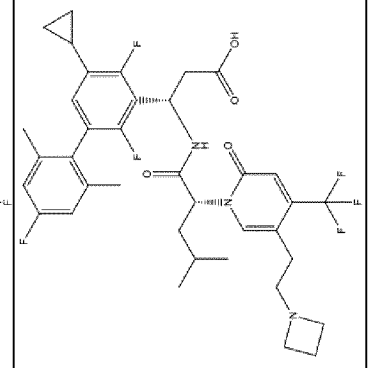
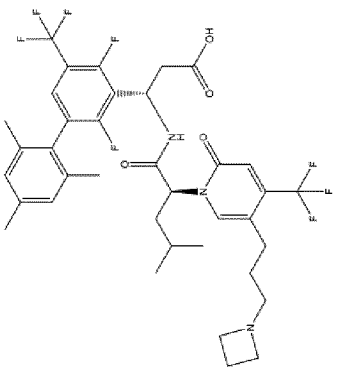
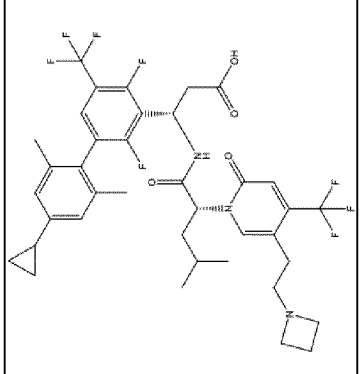
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	
	B	

ФИГ. 4 (продолжение)

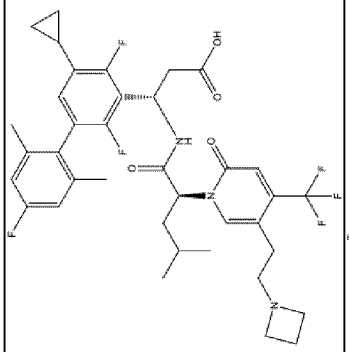
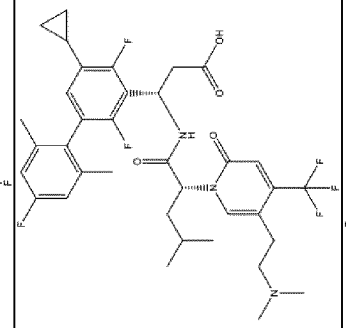
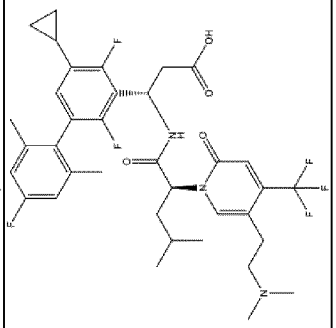
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	B	A
	C	

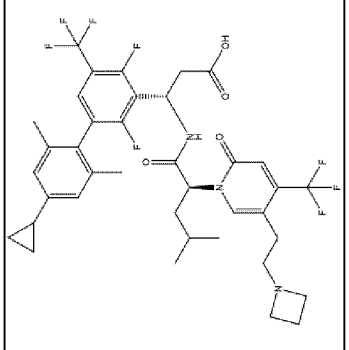
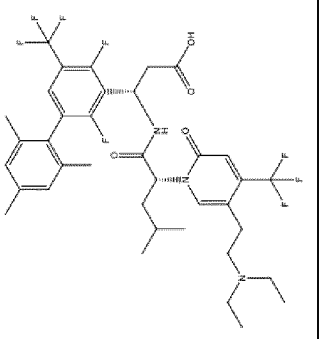
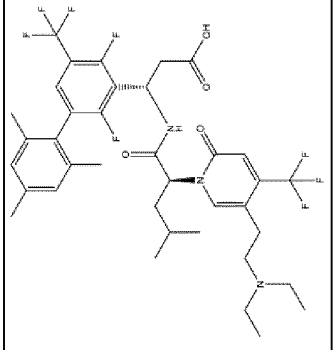
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
		
	B	A
	C	

ФИГ. 4 (продолжение)

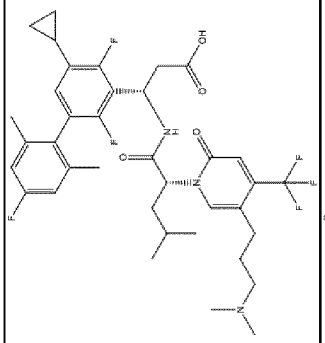
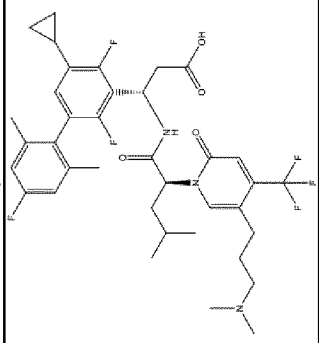
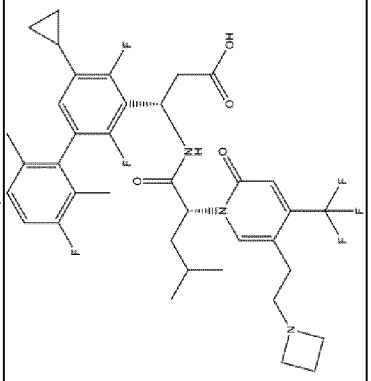
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	A
	B	
	B	B
	B	

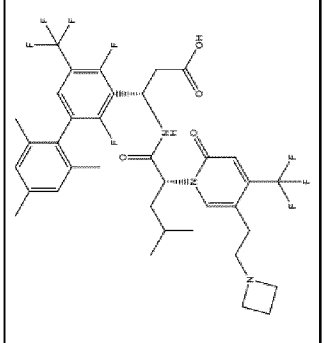
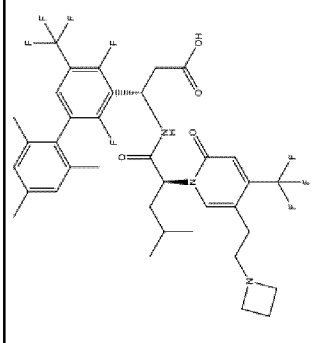
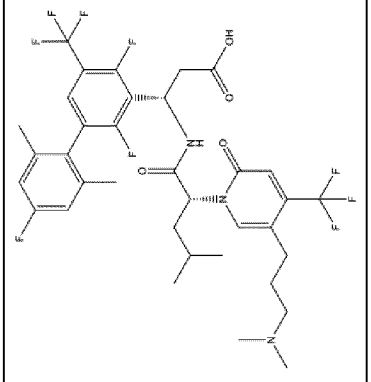
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	A	A
	C	
	B	A

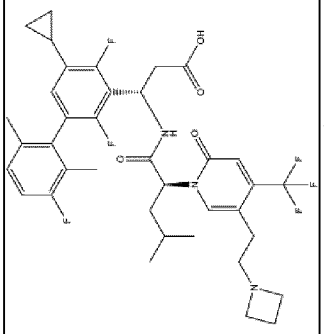
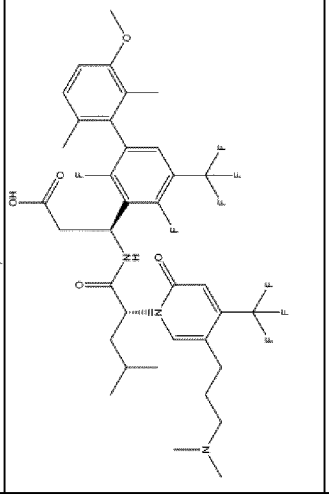
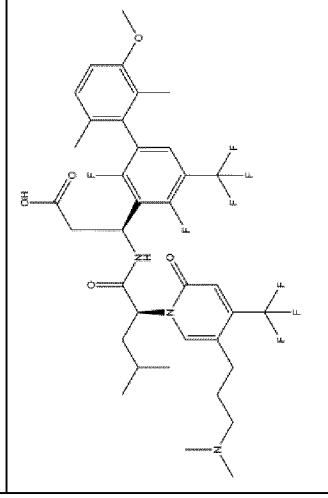
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	A	B
	C	
	A	B

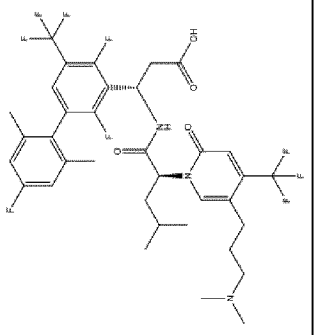
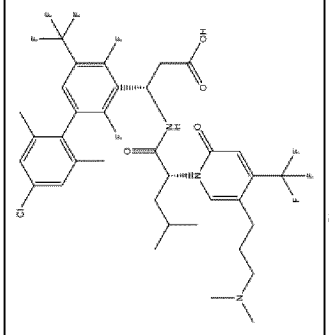
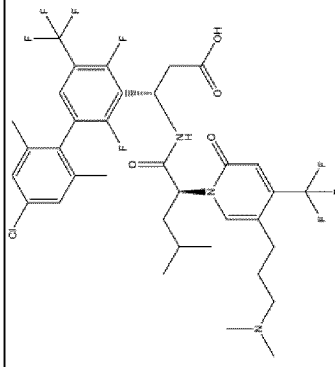
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	B	A
	C	

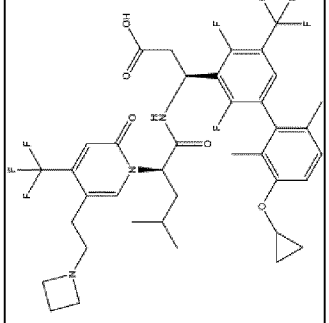
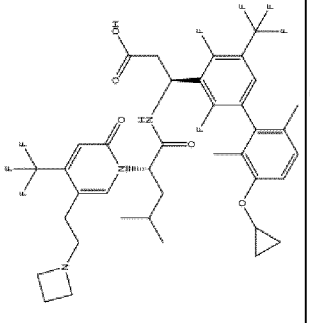
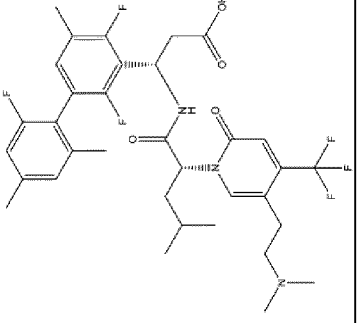
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	
	B	B
	C	

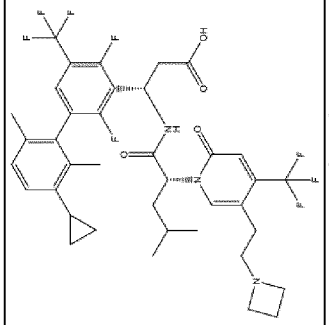
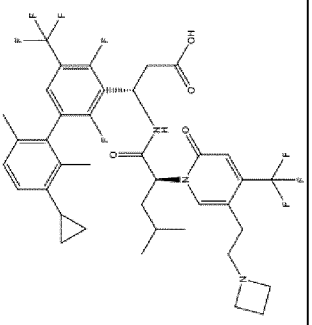
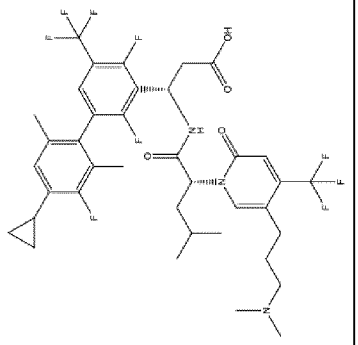
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	
	B	B

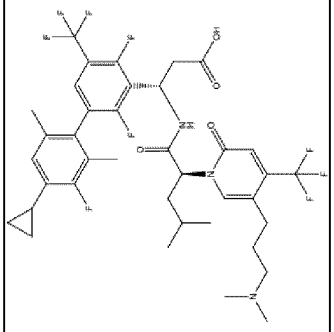
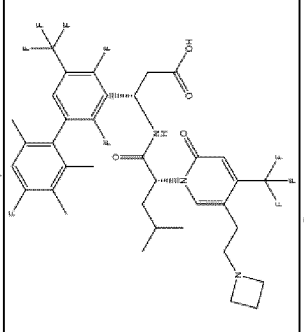
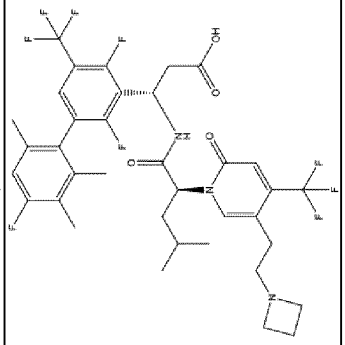
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	
	A	B

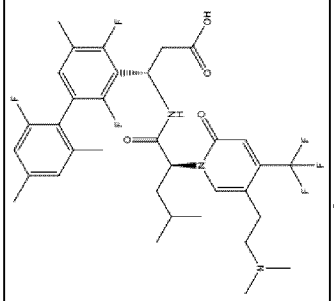
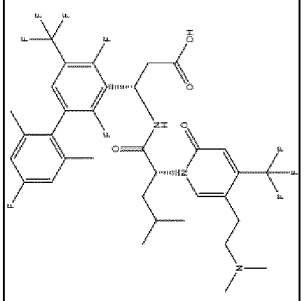
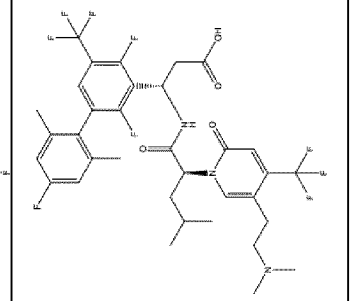
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	B	B
	C	

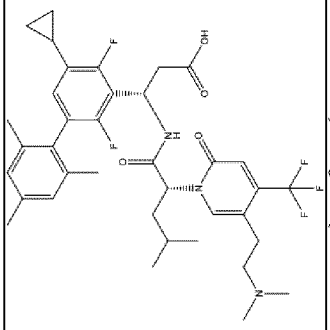
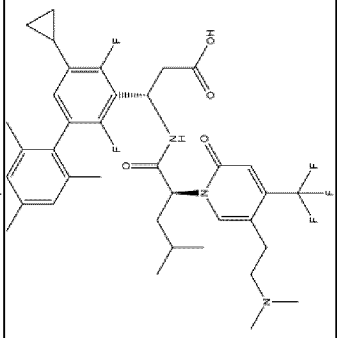
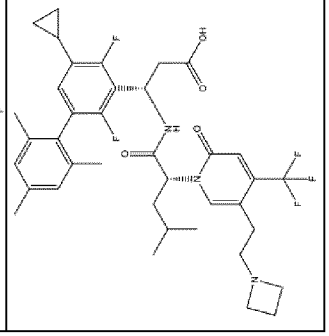
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	
	B	B
	B	

ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	A	B
		
	B	B

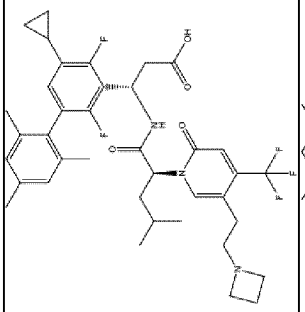
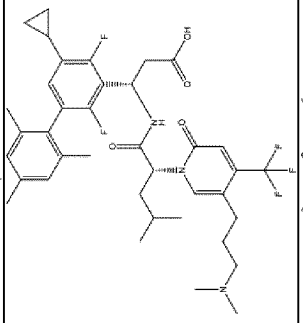
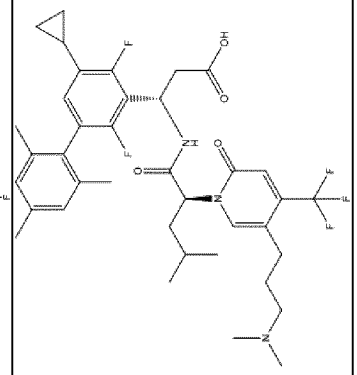
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
		
	A	B

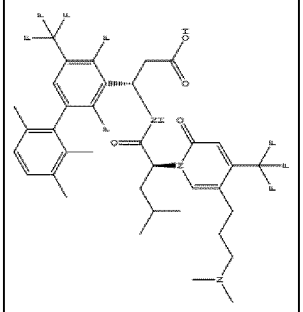
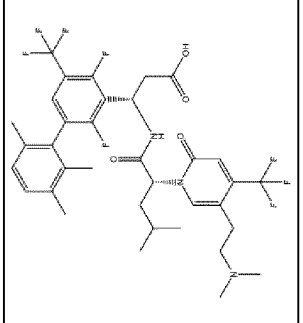
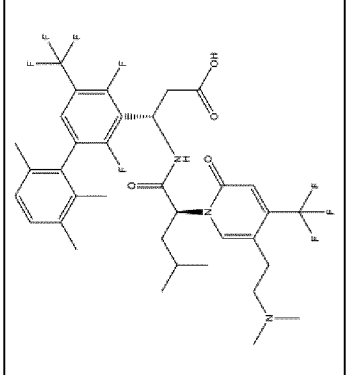
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	B	
	B	B
	C	

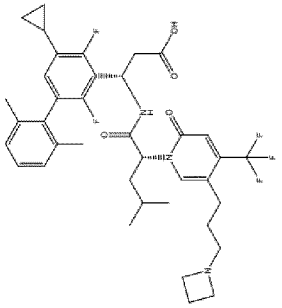
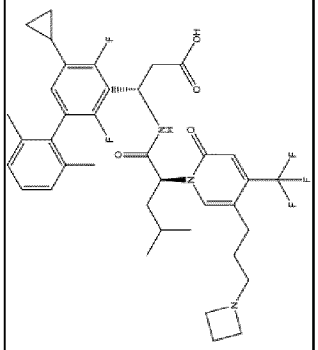
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdCAM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	A	A
	C	

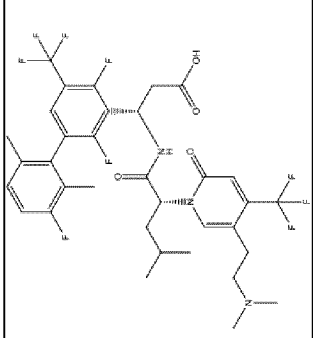
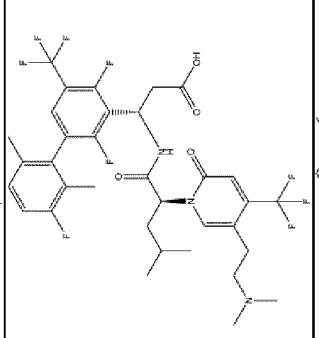
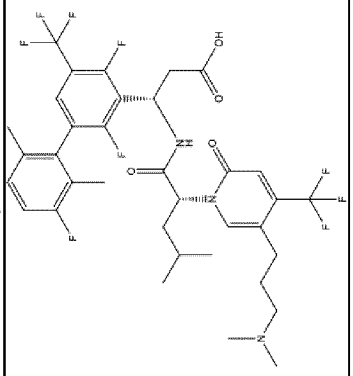
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	A
	C	
	A	B

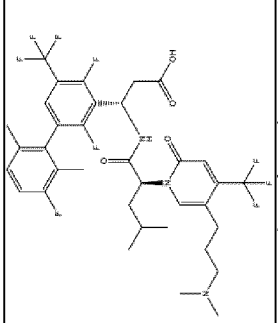
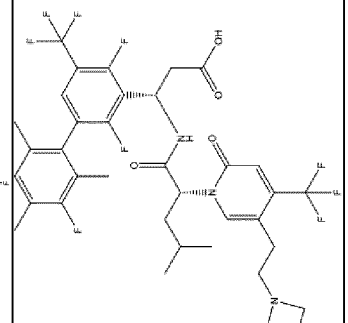
Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	
	B	B

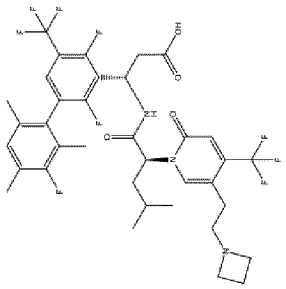
ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	C	
	B	B

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
		
	B	B
		

ФИГ. 4 (продолжение)

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	B
	C	

Соединения	a4b7.FP.Mn.CP.Ecto (IC_{50}) [нМ]	a4b7.LBA.Mn.CP.8866MAdC AM (IC_{50}) [нМ]
	B	B